

Aus der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
Direktor: Kommissarischer Leiter Privatdozent Dr. Friedberg

Der Wasser- und Elektrolytgehalt der Uterusmuskulatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
Nikola Kolow
aus Geisenheim (Rh.)

Mainz
1960

1961

Aus der Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz
Direktor: Kommissarischer Leiter Privatdozent Dr. Friedberg

Der Wasser- und Elektrolytgehalt der Uterusmuskulatur

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz



vorgelegt von
Nikola Kolow
aus Geisenheim (Rh.)

Mainz
1960

Referent: Prof. Dr. V.Friedberg

Correferent: Prof. Dr. K.Thomsen

Dekan: Prof. Dr. K.Lang

Datum des Diploms

9. Mai 1961

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung	Seite 1
II. Methodik	35
III. Eigene Ergebnisse	41
IV. Diskussion der Befunde	44
V. Zusammenfassung	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Während der verschiedenen Lebensabschnitte der Frau verhält sich der Uterus funktionell unterschiedlich. In der Menopause ist die Uterusmuskulatur praktisch funktionslos, während sie unter der Geburt durch Austreibung der Frucht eine Arbeit zu leisten hat, wie sie von keinem anderen glatten Muskel gefordert wird. Die Abhängigkeit des funktionellen Verhaltens des Uterusmuskels vom Einfluß der Sexualhormone ist seit langem bekannt und so charakteristisch, daß er mit keinem anderen Muskel im menschlichen Körper verglichen werden kann. Gerade diese Besonderheit des Uterusmuskels stellte Forscher und Kliniker vor schwierige Aufgaben. In den letzten Jahren hat man außer den bisherigen anatomisch-histologischen, hormonellen, physiologischen und klinischen Forschungsmethoden noch neue Forschungswege eingeschlagen. Sie befassen sich mit dem eigentlichen Kontraktionsprozeß, den chemischen Vorgängen und der molekularen Struktur des Muskels. Man geht dabei nicht von Beobachtungen am Gesamtorgan aus, sondern untersucht die eigentlichen Bausteine der Zelle und versucht, aus dieser Perspektive heraus den komplexen Arbeitsgang einer Muskelkontraktion in seine Einzelvorgänge zu zerlegen, um die dabei beteiligten Faktoren bestimmen zu können. Die quantitative Bestimmung der Substanzen, die für den Chemismus der Muskelkontraktion wahrscheinlich von Bedeutung sind, ist notwendige Voraussetzung dafür.

In der vorliegenden Untersuchung soll in der menschlichen Uterusmuskulatur der Gehalt an Wasser, Natrium und Kalium festgestellt werden. Dabei sollen die einzelnen Funktionsphasen, Geschlechtsreife, Schwangerschaft und Menopause Berücksichtigung finden. Der Zweck der vorliegenden Arbeit ist festzustellen, ob

der Wasser- und Elektrolytgehalt in den verschiedenen Funktionsstadien des Uterus sich ändert.

Als Einleitung scheint es wesentlich zu sein, zunächst eine kurze Übersicht über die Physiologie des Muskels, über den Ablauf des Kontraktionsmechanismus und über die Bedeutung der Elektrolyten, die dabei eine Rolle spielen, zu geben. Als Beispiel nehmen wir die quergestreifte Muskulatur, bei der der Kontraktionsprozeß bisher am besten untersucht worden ist.

Die physiologische Funktion der Muskeln besteht darin, durch Kontraktion mechanische Arbeit zu leisten (Siehe Rein, Schneider, 1956). Kontraktilität ist eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas. Schon an den primitivsten einzelligen Lebewesen kann man diesen Vorgang beobachten. In der Muskelzelle ist diese Eigenschaft aufs höchste entwickelt worden; sie verleiht der Zelle ihren besonderen Charakter. Strukturelemente, die sich reversibel verkürzen können, und ein chemischer Mechanismus, durch den die Verkürzung bewirkt und auch wieder rückgängig gemacht wird, sind die Voraussetzungen für die Kontraktilität der Muskelfaser. Das Element jeder Muskelfunktion ist die einfache "Zuckung" der einzelnen Faser. Der sogenannte Arbeitszyklus der Muskelfaser ist eine Verkürzung mit nachfolgender Erschlaffung. Die Zuckung der Muskelfaser mit den begleitenden chemischen Vorgängen stellt eine gesetzmäßige Folge äußerst komplizierter Reaktionen dar. Eine völlige Kenntnis davon hat man noch nicht erlangt. Die Vorgänge, welche die Energie der Muskelkontraktion liefern, sind dagegen schon mehr erforscht worden. Noch viele Unklarheiten bestehen jedoch über die feine Struktur der kontraktilen Elemente, besonders über die Natur des eigentlichen Kontraktionsvorganges und den Mechanismus,

durch welchen die chemische Energie in mechanische umgesetzt wird. Für das Zustandekommen einer Muskelkontraktion sind im wesentlichen folgende Systeme notwendig:

1. Auslösender Reiz,
2. Übertragung dieses Reizes auf den kontraktilen Mechanismus,
3. Kontraktionsmechanismus.

Die Auslösung des Reizes und seine Übertragung auf den Kontraktionsmechanismus läßt sich grobschematisch folgendermaßen darstellen (Einzelheiten s. Rein, Schneider 1956, Roths Schuh 1956): Bei dem Vorgang der Reizbildung finden chemische Umsetzungen statt. Die hierbei auftretende lokale Depolarisation pflanzt sich über den Nerv fort. Gleichzeitig mit den elektrischen Vorgängen laufen auch chemische ab. Dabei kommt es zur Freisetzung von Acetylcholin an den Nervenendigungen. Die lokale Depolarisation an der Muskelzellmembran, verursacht durch Acetylcholin, breitet sich, nachdem sie einen bestimmten Schwellenwert überschritten hat, über die ganze Faser aus. Gleichzeitig findet ein transzellulärer Ionenaustausch statt: Die extrazellulären Natriumionen strömen in die Zelle ein, während die Kaliumionen durch die Zellmembran in den extrazellulären Raum diffundieren. (S. Hodgkin 1951)

Auf welche Weise nun der eigentliche Kontraktionsprozeß, der sich daran schließt, mit dem Erregungsablauf verknüpft ist, ist bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt.

Im Rahmen dieser Untersuchung ist jedoch der Chemismus des Kontraktionsvorganges selbst wichtiger als die Vorgänge der Reizbildung und der Reizübertragung.

Hauptsächlich setzt sich der Kontraktionsmechanismus aus dem gleichzeitigen Wirken dreier Faktoren zusammen:

1. kontraktile Substanz,
2. Energiedonatoren,
3. Ionen.

Kontraktile Substanz

Die Hauptmasse des Muskels besteht aus Eiweiß; daher liegt die Vermutung nahe, daß die Kontraktilität der Muskelfaser auf der Gegenwart besonderer Proteine beruht.

Kühne (1868) extrahierte als erster mit einer starken Salzlösung aus dem Muskelgewebe ein globulinartiges Protein, das er "Myosin" nannte.

Weber (1934) entwickelte eine Methode, Fäden aus diesem "Myosin" herzustellen, an denen sich der Kontraktionsvorgang gut studieren läßt.

Engelhard und Ljubimova (1939) fanden, daß Myosin die fermentative Eigenschaft hat, Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) und anorganisches Phosphat zu spalten, wobei Energie frei wird und als ATP-ase fungiert.

Banga und Szent-Györgyi (1941) entdeckten, daß in Myosin kein homogener Eiweißkörper vorliegt, und unterschieden entsprechend der Extraktionszeit ein Myosin A und Myosin B.

Etwa gleichzeitig gelang es Schram und Weber (1942), mit einer Ultrazentrifuge im Myosin eine leichte (L) und eine schwere (S) Fraktion zu trennen.

Das unterschiedliche Verhalten der jeweiligen Fraktionen beruht auf der Verunreinigung des damals Myosin genannten, nicht homogenen Proteins, durch ein anderes Protein, das man als Aktin bezeichnete (Straub 1942). Myosin B bzw. S-Myosin ist das, was man heute Aktomyosin (AM) nennt, ein Symplex aus Myosin und Aktin.

1945 entdeckte Szent-Györgyi, daß sich AM-Fäden nach Zusatz von ATP auf einen Bruchteil ihres vorherigen

Volumens kontrahieren. Führt man dem isolierten Aktin oder Myosin ATP zu, so ändert sich das Volumen nur gering, und die Veränderung ist in keiner Weise mit der von AM vergleichbar.

Energiedonatoren

Die chemische Energie - ursprünglich aus Atmung und Glykolyse gewonnen - wird zum Zwecke der Arbeitsleistung in mechanische Energie umgesetzt, jedoch nicht sofort auf die kontraktile Elemente übertragen, sondern nach Umwandlung in energiereiche Phosphatbindungen und Speicherung derselben erst im Bedarfsfalle dem Kontraktionsprozeß zugeführt. Energiespeicherung und -vermittlung werden von Kreatininphosphat (KrP) und Adenosintriphosphat (ATP) vorgenommen.

Lundsgaard (1930) fand, daß ein Muskel sich selbst bei Unterbrechung bzw. Abstopfung der Glykolyse noch eine Zeit lang kontrahieren kann, wobei KrP zerfällt. Nach der Erschöpfung des KrP-Vorrates ist keine Kontraktion mehr möglich.

Nach den Theorien von Lohmann (1934), Colowick und Kalckar ist der Vorgang etwa folgendermaßen: Die zeitlich erste Reaktion in der Kontraktionsphase ist der Abbau von ATP zu ADP. In der Gegenwart des ADP zerfällt KrP, um Kr und ATP zu liefern. Der Abbau von ATP setzt Energie frei, so daß dieser als direkte Energiequelle dem Kontraktionsprozeß vorgeschaltet ist. Die Neubildung von ATP erfolgt im wesentlichen aus dem KrP-Speicher.

Nach Kalckar kann die ATP-Resynthese auch folgendermaßen verlaufen



Über die Abhängigkeit der einzelnen Reaktionen voneinander und ihre zeitliche Reihenfolge sind sich die

verschiedenen Untersucher noch nicht einig. Es ist aber anzunehmen, daß der Zerfall von ATP zu Beginn der Kontraktionsphase stattfindet.

Hill (1950) jedoch stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß im arbeitenden intakten Muskel eine Abnahme des ATP sich nicht sicher nachweisen läßt.

Die oben skizzierte Auffassung über die Rolle des ATP bei der Muskelkontraktion beruht auf den beiden Annahmen, 1. daß die Muskelarbeit auf Kosten der Spaltung der "energiereichen" Phosphatbindung des ATP geleistet wird und 2. daß die Verkürzung der kontraktilen Substanz mit der ATP-Spaltung gekoppelt ist.

Ionentheorien

Es wäre aber auch denkbar, daß die Spaltung des ATP mit der Erschlaffung der Faser verknüpft ist und somit die Erschlaffung als energieverbrauchender aktiver Vorgang zu erklären wäre. Die erschlaffte Faser wäre dann mit einer gespannten Feder vergleichbar, die sich spontan unter Arbeitsleistung verkürzen kann (Bethe 1911).

Auch Wöhlisch (1940) äußerte sich ähnlich. Er sagt, daß die Kontraktion als die elastische Verkürzung der kontraktilen Substanz anzusehen sei, die bei der Erschlaffung unter Arbeitsleistung wieder in den Längszustand übergeführt werden müßte.

Nach neueren Untersuchungen von Mommearts (1954), Fleckenstein, Janke, Dewis und Krebs (1954) weiß man vielmehr, daß eine Muskelkontraktion auch ohne meßbare Änderung des Bestandes an ATP und KrP möglich ist.

Fleckenstein und seine Mitarbeiter haben weitere Unter-

suchungen angestellt, um diese Theorie untermauern zu können.

1. Versuche: Bei der reversiblen Dauerverkürzung des Froschrectus war keine Abnahme an ATP und ADP im Vergleich zu den paarigen Kontrollmuskeln nicht festzustellen, wohingegen sich eine Verminderung an KrP erkennen ließ.

2. Versuche: Fleckenstein verwandte dabei einen langsam reagierenden Muskel bei tiefer Temperatur. In diesem Fall ließ sich nämlich der Prozeß (durch Einfrieren in flüssiger Luft) in einer bestimmten Phase unterbrechen, und der Restitutionsprozeß verlief langsam. Fleckenstein stellte auch bei diesem Versuch kaum eine Abnahme an ATP und KrP fest. Er schloß daraus, daß weder ATP noch KrP als die direkte Energiequelle in Frage kommt, und er entwickelte danach die Theorie, daß hierfür nur die osmotischen bzw. elektrischen Energien, die auf Grund der hohen Konzentrationsdifferenz an Kaliumionen im intracellulären Raum und Natriumionen im extracellulären Raum gestapelt sind, in Betracht kommen könnten.

Nach Fleckenstein ist die Kontraktion eine unmittelbare Folge des bei Erregung eintretenden Ionenausgleichs und der Depolarisation der Membran; die unter Energieaufwand verlaufende Wiederaufladung der "Kaliumbatterie" und die damit verbundene Repolarisation der Membran würde das kontraktile System in den erschlafften arbeitsbereiten Zustand zurückführen. Nach dieser Auffassung ist die Resynthese des ATP und des Phosphorkreatins nicht das letzte Glied in der Kette der Restitutionsvorgänge.

Schema nach Fleckenstein:

Atmung, Glykolyse $\rightarrow$ ATP, KrP $\rightarrow$ K⁺-Stapelung, Na⁺-Elimination $\rightarrow$ Regeneration des Ruhepotentials.

Nach Fleckenstein scheint auch, was die Größenordnung

anbetrifft, die vom "Kaliumspeicher" abgegebene Energie der Arbeitsleistung bei der Muskelkontraktion zu entsprechen.

Rothlin (1956) bestätigte, allerdings am Herzen, diese Behauptung. Nach Rothlin soll die osmotisch-elektrische Energie aus dem Natrium-Kalium-Ausgleich auf Grund theoretischer Berechnungen wesentlich höher sein als die aus dem ATP gewonnene und in der Größenordnung der vom Herzen pro Systole geleisteten Arbeit.

Die Bedeutung der Elektrolyte Kalium und Natrium für die Funktion der Muskeln

An keinem Organ wird die Freisetzung zellulärer Energie so sichtbar wie am Muskel. Es kann daher nicht verwundern, daß man sich schon seit Jahrhunderten um eine Aufklärung der Vorgänge bei der Muskelkontraktion bemüht.

Die Bedeutung von Kalium und Natrium wurde noch vor einigen Jahren hauptsächlich darin gesehen, daß sie einfach ein physiologisches Milieu darstellen sollten, in dem sich die Stoffwechselvorgänge abspielen. Ohne Frage kann man die Erforschung der eigentlichen Elementarvorgänge bei der Erregung des Muskels und die Aufklärung der Funktion von Kalium und Natrium bei der Entstehung und Fortleitung der Funktion als einen bedeutenden Beitrag der gegenwärtigen Forschung ansehen.

Das Ergebnis aller Untersuchungen ist, daß Kalium- und Natrium-Kationen am Energiestoffwechsel des Muskels in unmittelbarer Weise beteiligt sind.

Schon Overton (1902) fand bei seinen Untersuchungen am Froschmuskel, daß für eine normale Erregbarkeit eine

ausreichende Natriumkonzentration in der umgebenden Flüssigkeit nötig ist. Zu denselben Ergebnissen kamen Taugner, Taugner, Lohmüller und Fleckenstein (1949) bei ihren Untersuchungen am Muskel des Warmblüters.

1904 fand Overton, daß die Erregbarkeit des Frostmuskels durch Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration schnell herabgesetzt wird. Die Untersuchungen von Locke (1905) bestätigten diese Befunde. Daraus geht hervor, daß Erregbarkeit und Kontraktilität des Muskels optimal sind, wenn die extrazelluläre Natrium-Konzentration die extrazelluläre Kalium-Konzentration um ein Vielfaches übersteigt.

Diesen Arbeiten verdanken wir die Kenntnis, daß es bei Erhöhung der Kaliumkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit (Hyperkaliämie) und der dadurch bedingten Veränderung des Na/K-Verhältnisses zu einer Muskeladynamie kommt. Bei starkem Ansteigen der Kaliumkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit tritt Schwächegefühl in den Extremitäten, Blässe, bei schweren Fällen Kreislaufkollaps, Hypotonie, Bradycardie, Kammerflimmern und schließlich Herzstillstand auf. Ganz besonders wichtig für die Erklärung der Muskeladynamie bei Nebenniereninsuffizienz sind die Ergebnisse dieser Arbeiten (nähere Einzelheiten s. Fleckenstein 1955).

Ebenso wie ein extrazellulärer Kaliumüberschuß führt ein extrazellulärer Kaliummangel (Hypokaliämie) zu einem Muskelversagen. Man erklärt dies so, daß ein Absinken der extrazellulären Kaliumkonzentration eine Rückbildung von Kaliumionen zur Folge hat und damit den Prozeß der Erholung erschwert. Man kann an dieser Stelle das seltene, aber gut durchforschte Krankheitsbild der paroxysmalen Lähmung anführen. Bei dieser erblichen Krankheit kommt es anfallsweise zu einem tiefen Absinken des Serumkaliums, wodurch eine schlaffe Lähmung der gesamten Muskulatur bedingt ist. Das

Krankheitsbild erweist sich hierdurch als ein der Nebenniereninsuffizienz entgegengesetzter Zustand (s. Fleckenstein 1955). Ein Kaliummangel in der extrazellulären Flüssigkeit kommt nicht nur bei paroxysmaler Lähmung, sondern auch bei Hunger, Durchfällen, Erbrechen, Sprue, Schrumpfniere, "Kalium-Verlust-Nephritis" (Dörken und Mitarb. 1957), vegetativer Dystonie, Cushing-Syndrom, Acidose etc. vor. Außer den schlaffen Lähmungen treten noch folgende Symptome auf wie z.B. Hypotonie, Blähungen, Subileus, Obstipation sowie Geräusche am Herzen und im Elektrokardiogramm, die Zeichen der "energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz" (Hegglin 1947).

Schon Overton vermutete, als er feststellte, daß bei Natriumentzug der Muskel seine Erregbarkeit und Kontraktivität verliert, daß bei der Kontraktion bzw. bei der Erregungsleitung ein gewisser Austausch zwischen den Kationen, also den Kaliumionen, die sich im Inneren der Muskelfasern befinden, und den Natriumionen in der den Muskel umspülenden Lösung stattfinden müsse.

Seit Ernst und Scheffer (1928) ist es nun eine bekannte Tatsache, daß bei der Muskelkontraktion Kalium aus der Muskelzelle austritt und gegen Natrium ausgetauscht wird. Dabei ist nach Fenn (1937) der Kaliumaustritt der Größe der Kontraktionsarbeit im allgemeinen proportional.

Angeregt durch die Isotopentechnik und die Einführung der Flammenphotometrie wurde in den letzten zwanzig Jahren eine Fülle von Untersuchungen vorgenommen, die sich mit der Bedeutung des Kaliums und Natriums am Organismus bzw. Muskelgewebe beschäftigen. Mit Hilfe dieser Technik ließ sich besonders gut der Kaliumaustritt nachweisen, wenn der Muskel zuerst mit radioaktivem K^{42} beladen wird (O'Brien und Wilde 1952). Ebenso läßt sich nachweisen, daß während der Erholungsphase Kaliumionen vom Muskel wieder aufgenommen und Natriumionen eliminiert werden. Dieser Prozeß steht in Abhängigkeit vom Stoffwechsel; d.h. mit der Wiederherstellung des ursprünglichen Ionen-Ungleichgewichts ist die

Repolarisation der Membran verbunden (s. Hodgkin und Mitarbeiter 1951).

Boyle und Convey (1941), Fleckenstein (1948), Szent-Györgyi (1949), Fischer (1952) und Rothschild (1952) vertreten alle die Auffassung, daß eine optimale Kationen-Konzentration für die Kontraktions- und Erholungsvorgänge im Muskel eine wichtige Voraussetzung ist und die Leistungsfähigkeit der Muskelfaser auch von der Fähigkeit abhängt, eine hohe Konzentration von Kalium im Zellinnern und von Natrium außerhalb der Zelle entgegen hohem Konzentrationsgefälle aufrechtzuerhalten.

Auch was den Chemismus bzw. Kaliumgehalt der Muskelzelle insbesondere angeht, hat man in den letzten Jahren neue Erkenntnisse gewonnen.

A-Z- und M-Streifen der Muskelfibrille enthalten das Kalium (Draper und Hodge 1949), das u. a. das funktionelle Verhalten des Myosins bestimmt (Penn 1947).

Kalium besitzt eine besondere Affinität zum Myosin (Fischer 1946, 1947, 1949) und bildet mit Glykogen und Myosin einen Symplex (Szent-Györgyi 1948, Verzár 1942/43), der bei Erregung zerfällt und freies diffusibles Kalium freisetzt, das seinerseits wieder für die Bindung von Myosin an ATP wichtig zu sein scheint.

Die Arbeitsgruppen um Szent-Györgyi (1956), Hadju (1953) und Boyer (1943) fanden, daß das Kalium als Katalysator auf Spaltung und Wiederaufbau energiereicher Phosphatverbindungen einwirkt.

Die vorstehenden Ausführungen zeigen zur Genüge, daß es heute noch nicht möglich ist, die zahlreichen, im Laufe der letzten Jahre erworbenen Erkenntnisse über die

Funktion des Muskels zu einem einheitlichen Bild zu vereinigen.

Das Faszinierende an den Problemen der Muskelphysiologie liegt darin, daß sie, wie kaum ein anderes heute zugängliches Gebiet, die enge Verbindung von physikalischer Funktion, molekularer Architektur und biologischen Umsetzungen zeigen.

Unsere bisherigen Untersuchungen bezogen sich auf die quergestreifte Muskulatur. Wir wollen nun eine vergleichende Betrachtung zwischen quergestreifter und glatter Muskulatur anschließen.

Bekanntlich unterscheidet sich (Rein, Schneider 1956) die glatte Muskulatur von der quergestreiften unter anderem durch Fehlen der Spezialbildung einer motorischen Endplatte, weshalb sich wahrscheinlich die Erregung langsamer ausbreiten kann. Auch läßt sie die Querstreifung vermissen, die auf jene bestimmte räumliche Anordnung der Bausteine schließen läßt. Außerdem weist die glatte Muskulatur eine gewisse Autonomie auf.

Nach Untersuchungen von Roza (1947) soll sich das Aktomyosin von quergestreifter und glatter Muskulatur nur wenig unterscheiden. In vitro sind Aktin und Myosin von quergestreifter und glatter Muskulatur gegenseitig austauschbar.

In beiden Muskelarten gleichen sich im Prinzip die chemischen Vorgänge bei der Kontraktion und Erschlaffung. Hier wie dort bildet das System kontraktile Substanz-Energiedonator-Ionen eine Einheit, ohne die eine Muskelkontraktion nicht möglich ist. Mit gewissen Vorbehalten kann man sagen, daß zwischen den einzelnen Muskelarten nur graduelle bzw. quantitative Unterschiede bestehen.

Mit den kontraktilen Proteinen der Uterusmuskulatur haben sich besonders Schwalm und Cretius (1958), Csapo und Mitarbeiter (1948, 1950), Naeslund und Snellmann (1949), Blasius und Schuck (1955) befaßt. Man stellte übereinstimmend fest, daß die Eigenschaften der kontraktilen Proteine der Uterusmuskulatur weitgehend denen ähneln, die aus der Skelettmuskulatur isoliert worden sind. Nur in quantitativer Hinsicht ergaben sich gewisse Unterschiede. Wenn man den aus der Uterusmuskulatur gewonnenen Muskelmodellen ATP zusetzt, so tritt die Kontraktion später ein und verläuft langsamer als bei den aus quergestreifter Muskulatur gewonnenen Modellen. Die Unterschiede zwischen kontraktilen Proteinen aus Skelett- und Uterusmuskulatur ergaben sich aus dem ungleichen Verhalten der Aktomyosinlösungen gegenüber dem ATP-Zusatz. Ein unmittelbarer Abfall der Viskosität tritt ein, wenn ATP zu Aktomyosinlösungen hinzukommt (Literatur s. b. Schwalm, Cretius, Lange 1955). Man erklärt sich diesen Viskositätsabfall aus der Dissoziation des in Lösung befindlichen Aktomyosins in seine Komponenten Aktin und Myosin, deren Viskosität summiert geringer ist als die des Aktomyosin-Symplexes. Der Aktomyosingehalt einer Lösung wird bestimmt durch die Höhe des Viskositätsabfalls. Schwalm, Cretius und Lange 1955 und Cretius 1957 verwandten diese Erkenntnisse bei Untersuchungen über den wechselnden Gehalt des menschlichen Uterusmuskels an kontraktilen Proteinen. Diese Untersuchungen ergaben, daß schwangere Uteri pro Gewichtseinheit Muskulatur mehr kontraktile Proteine enthalten als nicht schwangere, diese zur Zeit der Geschlechtsreife mehr als im Klimakterium und in der Menopause. Die kontraktilen Proteine nehmen vor allem in der ersten Hälfte der Schwangerschaft zu. Diese Ergebnisse ließen sich mit völlig anderer Technik (fraktionierte Proteinfällung) von denselben Autoren (Schwalm und Cretius 1958) bestätigen. Interessant sind diese Feststellungen besonders im Hinblick auf Wehenanomalien, da bei primärer Wehenschwäche ein Mangel an kontraktilen Proteinen im

Fundusanteil festgestellt wurde.

Unterschiede zwischen Skelett- und Uterusmuskulatur in Bezug auf die Energiedonatoren - energiereiche Phosphatbindungen - stellten Csaspo (1950), Walaas und Walaas (1950), Szent-Györgyi (1951) und Cretius (1957) fest. Eine eingehendere Besprechung dieser Befunde würde zu weit von der in der vorliegenden Arbeit erörterten Fragestellung abführen (Näheres s. bei den oben genannten Autoren).

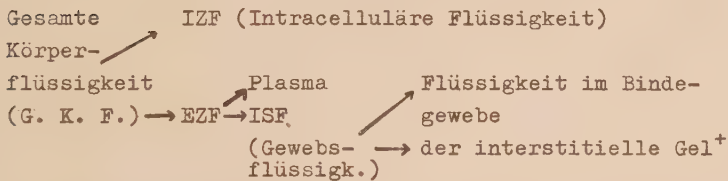
In beiden Muskelarten unterscheidet sich die Ionenkonzentration. Der Uterusmuskel ist reicher an Natrium und ärmer an Kalium als der Skelettmuskel (Manery 1954, Cort und Cort 1957, Hawkins 1958), weiterhin enthält er mehr Calcium und weniger Magnesium als dieser. Gegenüber der quergestreiften Muskulatur sind im Uterusmuskel K/Na - und Mg/Ca - Quotient niedriger (Leulier 1933, Risser 1949, Rodeck und Doden 1951).

Der Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Spricht man von Elektrolyt- und Wasserhaushalt, so muß man sich von vornherein darüber klar sein, daß sich diese beiden Dinge nicht einmal didaktisch voneinander trennen lassen. Wässrige Lösungen sind das Milieu im Körper, in dem sich die Lebensvorgänge abspielen. In der lebenden Substanz kommt Wasser immer nur als Lösung vor, und nirgendwo kann das Lösungsmittel Wasser von gelöster Substanz vollkommen getrennt werden. Man spricht deswegen von einem Elektrolythaushalt. Wir wollen hier die Betrachtung auf das Wasser und diejenigen Elektrolyte beschränken, die physiologisch-chemisch für das Verhalten dieser Elektrolytlösungen charakteristisch sind, und auf ihr biologisches Verhalten, d. h. eben den Wasser- und Elektrolythaushalt im Zusammenhang mit biologisch bestimmenden Einflüssen.

Die Körperflüssigkeiten können im allgemeinen in zwei Gruppen eingeteilt werden, in die Gruppe der **i n t r a c e l l u l ä r e n** Flüssigkeiten (IZF) und die der **e x t r a c e l l u l ä r e n** Flüssigkeiten (EZF). Die EZF werden in die **i n t r a v a s k u l a r e** (= Plasma) und **i n t e r s t i t i e l l e** Gruppe (= Gewebsflüssigkeit) eingeteilt (ISF). Die interstitielle Flüssigkeit kann weiter in zwei Gruppen gegliedert werden: die Bindegewebsflüssigkeit (man versteht unter diesem Begriff die Flüssigkeit in den Fascien, in dem reticulären Gewebe, in den Sehnen, im Knorpel usw.) und die sich im übrigen Interstitium befindliche Flüssigkeit (Cort und FencI 1958).

Schema (nach Cort und FencI 1958)



+ Teil der IFS außerhalb des Bindegewebes, Gewebsflüssigkeit im engeren Sinn.

Diese Einteilung ist nicht willkürlich. Sie ist physiologisch begründet, denn es entspricht ihr auch eine besondere Verteilung der Elektrolyte. In der Zusammensetzung der intra- und extracellulären Flüssigkeit bestehen bedeutende Unterschiede; hingegen sind zwischen den einzelnen Gruppen der EZF nur geringe quantitative Unterschiede in ihrer Zusammensetzung festzustellen. Das hauptsächlichste Kation der EZF ist das Natrium, während in der IZF das Kalium das Übergewicht besitzt. Das Blutplasma zeichnet sich durch seinen hohen Proteingehalt aus. Da die Kapilarendothelien für Eiweiß nicht

durchlässig sind, bewirkt es einen kleinen Unterschied in der Verteilung der Elektrolyte zwischen Blutplasma und interstitieller Flüssigkeit (sog. Donnan'sches Membrangleichgewicht).

Natürlich besteht, streng genommen, kein vollkommenes Diffusionsgleichgewicht, weder in der EZ- noch in der IZ-Flüssigkeit. Im Z.ellinnern, also in der IZF besteht überhaupt kein Gleichgewicht, denn hier verläuft ununterbrochen der Stoffwechsel. Der Stoffwechsel verhindert ebenso die Erreichung eines genauen Gleichgewichts in der EZF, denn jedes Organ entledigt sich - gemäß seinen Eigenschaften und der Aktivität seines Stoffwechsels - seiner Stoffwechselprodukte eben in die EZF. Innerhalb der EZF erfolgt ein ununterbrochenes Mischen, denn der intravasale Teil, das Plasma, verbreitet alle örtlichen Veränderungen, und indem es zirkuliert, besteht die Tendenz, alle Konzentrationsunterschiede auszugleichen und auf die gesamte EZF zu verallgemeinern. Das bedeutet keineswegs, daß der neue Gleichgewichtszustand vollkommen und genau erreicht wird.

Unter normalen Bedingungen beträgt der Gesamtwasserhaushalt des Körpers eines Erwachsenen, je nach Fettgehalt, 50 bis 70 % des Körpergewichtes (Schütte 1954, Gamble 1954, Cort und Fencel 1958). Nimmt man einen Mittelwert von 60 % an, so teilt man der IZF 45 % und der EZF 15 % des Körpergewichtes zu. Von der EZF ist etwa $\frac{1}{3}$ intravaskular, die anderen $\frac{2}{3}$ interstitiell. Bei Kindern liegt der Gesamtwasserhaushalt mit 70 bis 80 % des Körpergewichtes erheblich höher.

Der Wasserhaushalt der Organe beträgt nach Leuthardt (1957) für die Haut 72 %, den Muskel 76 %, das Herz 79 % usw. Bei den Organen nimmt der Wasserhaushalt mit zunehmendem Alter ab (Chagowetz 1938), doch sind nicht alle Gewebe gleichmäßig daran beteiligt. Bei der Wasserverteilung auf die verschiedenen Organe und Gewebe interessiert weniger der Wasserhaushalt als solcher, als vielmehr die Frage, wie sie mit ihrem Wassergehalt am Gesamtwasserbestand des Körpers beteiligt sind. Wir sehen dann,

daß die Muskulatur entsprechend ihrem beachtlichen Organgewicht etwa die Hälfte des gesamten Wasserbestandes benerbergt.

Betrachten wir nun das Blutplasma als Beispiel einer biologischen Elektrolytlösung (Voraussetzung für die Betrachtung ist aber, daß man die Konzentration der Kationen und Anionen konsequent in Milliäquivalentgewicht pro Liter berechnet. Die üblichen Angaben in mg % sind dafür unbrauchbar.):

Der Wassergehalt des Plasmas beträgt 92 - 94 %, der Rest sind Eiweißstoffe und plasmatische Lipide.

Schema nach Cort und Fencel 1958: Anionen und Kationen im Blutplasma in Milliäquivalent pro Liter

Na ⁺	148	Cl ⁻	110
K ⁺	4,5	HCO ₃ ⁻	28
Ca ⁺⁺ +Mg ⁺⁺	<u>7,5</u>	PO ₄ +SO ₄ ⁻⁻	3
	160,0	org. Säuren	3
		Eiweißkörper	<u>16</u>
			160,0

In den Erythrocyten des Menschen verhält sich Kalium zu Natrium etwa wie 5 : 1 (Parvianen, Soiva und Ehrnrooth 1950).

Die Analyse der Gewebe zeigt als wesentlichen Unterschied gegenüber der EZF ein starkes Überwiegen des Kalium gegenüber dem Natrium und dem Chlor. Der quergestreifte Muskel enthält z. B. viel mehr Kalium als Natrium (Cunnings 1939, Novarro 1939, Mangun 1939, Boulanger 1946 und viele andere).

Alle diese Vergleiche zeigen, wie außerordentlich ungleichmäßig die Elektrolyte im Organismus bzw. EZF und IZF verteilt sind. Selbst verschiedene Organe des Körpers zeigen

verschiedenen Elektrolytgehalt. Als Folge davon erhebt sich nun die Frage, welcher Art die Kräfte und die Gesetzmäßigkeiten sind, die die ungleichmäßige Verteilung der Elektrolyte auf die verschiedenen Lösungsräume speziell zwischen IZ F und EZF im Körper bestimmen.

Nach den alten Vorstellungen war die Zellmembran für Anionen sowie Natrium weitgehend impermeabel, sie verhielt sich also wie eine beschränkt semipermeable Membran. Da wässrige Lösungen, die durch eine semipermeable Membran getrennt sind, im osmotischen Gleichgewicht stehen, müssen sie nach dessen Einstellung isoton sein. Die Frage ist, wie weit die Vorstellung von einer Isotonie von IZF und EZF noch aufrechterhalten werden kann, und wenn nicht, welche Kräfte dann an Stelle der osmotischen die Wasser- und Elektrolytverteilung zwischen IZF und EZF regeln sollen.

Opie (1950) fand, daß überlebende Gewebe in blutisotoner Lösung quellen und erst in einer Außenlösung, deren osmotischer Druck doppelt so groß ist wie der des Blutes, ihr Volumen behalten.

Robinson (1952) fand dann, daß überlebende Zellen, solange ihre Atmung normal weitergeht, in blutisotoner Lösung nicht schwellen, wohl aber, wenn man durch Abkühlen oder Vergiften die Atmung bzw. deren energetische Ausnutzung hemmt.

Diese Beobachtungen lassen sich so deuten, daß man eine Hypertonie des Zellinnern annimmt, die durch ständiges Hinausbefördern von eindringendem Wasser in Abhängigkeit von energieliefernden Stoffwechselprozessen aufrechterhalten wird (Schütte 1954). Es muß also dauernd Wasser aus der EZ F in die IZF eindringen; es wird aber von der Zelle gegen ein osmotisches Druckgefälle wieder nach außen befördert.

Isotopes Natrium²⁴ und Kalium⁴² tauschen sich ebenfalls

nicht nur mit den extrazellulären, sondern auch mit den intrazellulären Natrium- und Kaliumionen bis zur Erreichung eines Verteilungsgleichgewichts aus. Das zeigt, daß von einer Impermeabilität der Zellmembran für Natrium keine Rede sein kann.

Wenn sich gleichwohl für Natriumionen kein Diffusionsgleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärer Flüssigkeit einstellen kann, so kann das also nur daran liegen, daß die Zelle das dauernd eindringende Natrium entgegen einem erheblichen Konzentrationsgefälle wieder hinausbefördert. Die Anreicherung von Kalium im Zellinneren wäre vielleicht dann einfach die zwangsläufige Folge der Hinausbeförderung des Natriums. Natrium und Wasser müssen also dauernd aus der Zelle hinausgepumpt werden.

Nach Schütte ist der Ein- und Austritt von Wasser in der Zelle ein von gleichzeitigem Ein- und Austritt von Natrium unabhängiger Vorgang.

Im Anschluß an diese Ausführungen über den Elektrolyt- und Wasserhaushalt ergibt sich die Frage, wie und wodurch er reguliert wird. Der Wasserhaushalt schwankt auf Grund der Beeinflussung durch verschiedene Regulationssysteme nur geringfügig. Seine Konstanz wird durch Volumenrezeptoren (Adolph 1950, Barker 1953, Leaf 1953/54, Gauer 1955/56) und Osmorezeptoren (Verney 1948, Holmes 1950, Black 1953, Rosenheim 1955) erhalten. Bei nur geringfügiger Veränderung des Wasser- und Elektrolytspiegels (z.B. um 1 %) in den Gewebsräumen werden diese Rezeptoren erregt. Sie geben ihrerseits auf nervösem Wege Impulse an die Hypophyse weiter.

Somit ist die Erhaltung des Wasser- und Elektrolytbestandes die Aufgabe von Hormonen des Hypophysenhinterlappens und der Nebennierenrinde (Lennartz 1952, Leuthardt 1957, Rein und Schneider 1956).

Das eigentliche "natriumretinierende" Hormon der Nebennierenrinde ist das Aldosteron. Dieses Hormon wird bei vermehrtem Natrium- und Wasserverlust in größerer Menge im Urin ausgeschieden, was auf die regulatorisch vermehrte Produktion hinweist (Müller und Mitarbeiter 1955/56). Wenn die Nebennierenrindenhormone fehlen, so können Natrium- und Chlorionen nicht mehr zurückbehalten werden. Dabei wird EZF entleert, was zu schweren Folgen führt. Dulce, Schütte und Günther (1958) fanden, daß die Hormone der Nebennierenrinde die Verteilung von Wasser und Elektrolyten zwischen der IZF und EZF im Sinne einer Förderung der aktiven Entfernung von Wasser, Natrium und Chlorid aus der IZF regulieren.

Bisher haben wir kurz den Elektrolyt- und Wasserhaushalt des menschlichen Organismus im allgemeinen betrachtet. Für unsere Arbeit aber ist von größerer Bedeutung, welche Veränderungen Elektrolyt- und Wasserhaushalt durch die normale Schwangerschaft erfahren. Ganz besonders interessiert aber, welcher Art die Einwirkungen auf die Uterusmuskulatur sind.

Elektrolyt- und Wassernaushalt in normaler Schwangerschaft

Über Veränderungen der Elektrolyte während der normalen Schwangerschaft gibt es eine fast unübersehbare Literatur. Wenn man sich jedoch nicht in Hypothesen verlieren will, so bleibt an sicherem Wissen nur ein sehr kleiner Bestand übrig. Bei der Betrachtung des Elektrolytstoffwechsels in der normalen Schwangerschaft ergibt sich eine Reihe von Fragen, deren Beantwortung bisher nur zu einem kleinen Teil gelungen ist. Die Veränderungen im Elektrolytstoffwechsel des mütterlichen Organismus richten sich einerseits nach der Variabilität der Lösungsräume und den Verschiebungen der Elektrolyte innerhalb dieser Lösungsräume

und andererseits nach dem Anteil der Frucht am Elektrolytstoffwechsel.

Um etwas über die Veränderungen im Elektrolyt- und Wasserhaushalt aussagen zu können, hat man verschiedene Untersuchungswege eingeschlagen.

Man hat versucht, an Hand der Serumwerte Elektrolytverschiebungen in normaler Schwangerschaft festzustellen. Dabei stieß man auf unlösbare Probleme. Bei keiner gesunden Schwangeren konnte man aus den wesentlichen Elektrolytwerten auf tiefgreifende Veränderungen im Ionenmilieu schließen. Untersuchungsergebnisse und Beurteilungen der Serumelektrolyte in der Gravidität sind oft sehr unterschiedlich. Trotz der Verbesserungen der Untersuchungsverfahren und der Einführung der Flammenphotometrie sind grundsätzlich keine neuen Erkenntnisse gewonnen worden.

N och nicht ausreichend berücksichtigt wurde bisher die Frucht als Unsicherheitsfaktor. Über den Bedarf der Kinder an einzelnen Elektrolyten in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten war bisher fast nichts bekannt.

Schon lange hat man versucht, an Hand von Gewebsanalysen etwas über den Elektrolythaushalt in normaler Schwangerschaft auszusagen. Die Untersuchungsergebnisse sind jedoch sehr unterschiedlich. Trotz verbesserter Methoden sind in den letzten Jahren keine übereinstimmenden Ergebnisse gefunden worden. Eine große Schwierigkeit bietet die genaue Bestimmung der Lösungsräume und damit auch die Bestimmung der intrazellulär liegenden Elektrolyte, ohne interstitiell liegende Stoffe mit zu erfassen. Auf diese Untersuchungsergebnisse wird später noch näher eingegangen werden.

Eine Ausnahme bildet der Erythrocyt, da er, obwohl an sich ein brauchbares Modell, in reifem Zustand keinen

oxydativen Eigenstoffwechsel besitzt, was ihn deshalb als Untersuchungsobjekt nicht ganz geeignet erscheinen läßt.

Am Modell des Erythrocyten zeigten Parvianen und Mitarbeiter (1950), daß es bereits in der normalen Schwangerschaft zu einem Austritt von Kalium und Einwandern von Natrium in die Zelle kommt.

Zuerst müssen wir uns mit den Veränderungen des Wasserhaushaltes und der Wasserverteilung während der Schwangerschaft befassen, weil hieraus einige allgemeingültige Rückschlüsse gezogen werden können.

Lösungsräume

Es ist seit langem eine bekannte Tatsache, daß im Verlauf der normalen Schwangerschaft eine Wasserretention stattfindet, die sich in den bekannten Symptomen einer verstärkten Gewebsdurchsaftung, gelegentlich auch einer Gedunsenheit des Gesichtes und leichten Knöchelödemen äußert. An Hand von fortlaufenden Gewichtskontrollen stellte man fest, daß die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft etwa 10 - 11 kg. beträgt. Nach Abzug der fötalen Gewichtsanteile beträgt bis zum Ende der Gravidität die Wasserretention etwa 3 - 5 Liter. Friedberg fand im Durchschnitt 4,4 Liter.

Haller (1955) hat bezüglich der intravasalen und extracellulären Flüssigkeitsverhältnisse während der Schwangerschaft zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. Im intravasalen Raum nimmt die Flüssigkeitsmenge vom 4. Schwangerschaftsmonat ständig zu und erreicht etwa 4 Wochen ante partum das Maximum (Flüssigkeitszunahme etwa 1 Liter). Die extracelluläre Flüssigkeit steigt während der gesamten Gravidität; das Maximum wird einige Tage vor der Geburt erreicht und beträgt durchschnittlich etwa 4 Liter. Nach Friedberg und Heller verläuft die Zunahme der extracellulären und intravasalen Flüssigkeit absolut parallel.

Schließlich bleibt die Frage, wie sich die intracelluläre Flüssigkeit hinsichtlich des Wassers in der Gravidität verhält. Hier gehen die Meinungen aber völlig auseinander.

Lambiotte (1953) stellte geringfügige Vermehrung der intrazellulären Flüssigkeit während der Schwangerschaft fest.

Friedberg dagegen fand 1958 durch Untersuchungen mit der Antipyrinmethode, daß die intrazelluläre Flüssigkeit in normaler Schwangerschaft weitgehend konstant bleibt, und daß die Zunahme des Körperwassers durch die Vermehrung der extrazellulären Flüssigkeit bedingt ist. Auch bei den Gestosen, die häufig mit starken Ödemen einhergehen, konnte er eine Vermehrung der intrazellulären Flüssigkeit nicht nachweisen.

Daraus geht hervor, daß die wesentliche Flüssigkeitsvermehrung in der Schwangerschaft außerhalb der Zelle vor sich geht.

Trotz der Vermehrung der extrazellulären Flüssigkeit verändern sich die prozentualen Elektrolytwerte bei den Graviden gegenüber den nicht Graviden, wie wir schon oben sagten, nicht. Jedoch muß der Gesamtbestand an diesen Elektrolyten zugenommen haben.

Friedberg (1958) erklärte die leichte Wasser- und Natriumretention in der normalen Gravidität durch das gesteigerte Bindungsvermögen der interstitiellen Grundsubstanz, die auf Grund des erhöhten Oestrogenspiegels den Grund der Wasserbindungsfähigkeit im interstitiellen Raum steigern kann (Gibian 1955, Schwarz 1955). Retentionsneigung der interstitiellen Grundsubstanz, Verminderung des onkotischen Druckes und gesteigerte Kapillarpermeabilität erklären die Oedembereitschaft während der normalen Gravidität (Friedberg 1958).

Der Elektrolytgehalt im Gewebe speziell in der
Uterusmuskulatur

Wir haben schon erwähnt, daß Untersuchungen über Elektrolytgehalt der Uterusmuskulatur sehr unterschiedliche Ergebnisse gezeigt haben. Leider kann man diese unterschiedlichen Ergebnisse nicht miteinander vergleichen, weil es einmal sehr schwierig ist, vergleichbares Material zu erhalten; denn das Uterusgewebe kann nur bei Operationen entnommen werden und die Indikationen sind sehr verschieden. Zum anderen bestehen immer noch methodische Schwierigkeiten, die zu überwinden sind. Dazu kommt, daß bei den bisherigen Arbeiten auf diesem Gebiet einmal die Angaben auf Trockensubstanz, das andere Mal auf Frischgewebe bezogen sind.

Um eventuelle Vergleichsmöglichkeiten und eine gewisse Übersicht zu gewinnen, wollen wir hier alle uns bekannten Arbeiten auf diesem Gebiet kurz aufführen, damit eine Gegenüberstellung zu den Ergebnissen unserer Arbeit möglich wird. Dabei wollen wir uns nicht nur auf die Ergebnisse aus Untersuchungen an der Uterusmuskulatur beschränken, sondern auch einige Arbeiten, die sich mit der quergestreiften Muskulatur bzw. Haut in der Schwangerschaft befassen, hier erwähnen.

Viele Autoren haben sich mit Untersuchungen über den Wasser- (Abb. 1) und Elektrolytgehalt (Abb. 2) an der quergestreiften Muskulatur befaßt. Wie man aus den Abbildungen ersieht, sind die verschiedenen Werte nur schwer vergleichbar. Die Gründe dafür sind hauptsächlich methodische. Wir haben zu Vergleichszwecken bei den älteren Arbeiten die Milligrammwerte in Milliäquivalenzwerte pro Liter umgerechnet.

Abb. 1

Wassergehalt der quergestreiften Muskulatur in g %

		nicht schwanger	schwanger
1. Führth	(1925)	75,3 - 77,5	-
2. Mitschell u. Mit.	(1945)	79,5	-
3. Mokotoff	(1952)	72,5	-
4. Dieckmann	(1956)	76,3	77,2
5. Friedberg	(1958)	74,0	77,2
6. Kumar	(1959)	77,8	79,8

Abb. 2

Elektrolytgehalt der quergestreiften Muskulatur
in mäg/l

		nicht schwanger		schwanger	
		K	Na	K	Na
1. Embden	(1925)	81,9	34,8	-	-
2. Podolsky	(1935)				
Novaro	(1939)				
Gumings	(1939)	51,2 - 105,9	28,3 - 67,9	-	-
Mangun	(1939)				
Boulanger	(1946)				
3. Mokotoff	(1952) +	46,6	11,5	-	-
4. Dieckmann	(1956)	81,0	38,0	83,0	54,0
5. Kumar	(1959)	166,7	8,6	158,4	4,3

+ Die Werte in mäg/100 g Trocken

Die neuesten Arbeiten von Dieckmann und Pottinger (1956), Cort und Cort (1957), Friedberg (1958) und Kumar (1959) sind für uns besonders interessant, weil sie die Elektrolyt- und Wasserveränderungen in der quergestreiften Muskulatur während der Schwangerschaft zu erfassen versuchen.

Dieckmann und Mitarbeiter fanden, daß der Natriumgehalt des Rectusmuskels und der Haut während der normalen Schwangerschaft zunimmt, der Kaliumgehalt bleibt unverändert. Die Zunahme des Wassers im Muskelgewebe ist minimal, dagegen in der Haut sehr hoch. Dagegen berichtet Friedberg (1958), daß er auf Grund eigener Untersuchungen am Rectusmuskel kein deutliches Ansteigen des Natriumgehaltes feststellen konnte. Bei dem Wassergehalt des Muskelgewebes verzeichnet er eine geringfügige - aber statistisch gesicherte - Zunahme von 74 % auf 77,2 %. Kalium zeigte keine charakteristischen Veränderungen.

Cort und Cort bestätigten durch ihre Untersuchungen die Ergebnisse von Friedberg. Sie stellten eine geringfügige Natriumvermehrung und eine unbedeutende Kaliumverminderung fest.

Auch die Untersuchungen von Kumar (1959) brachten keine Klarheit. Im Gegensatz zu Friedberg und Dieckmann spricht er von einer Abnahme des Natriumgehaltes der quergestreiften Muskulatur während der Schwangerschaft. Dagegen verhalten sich seine Kaliumwerte wie die der anderen Autoren. Seine Angaben über den Wassergehalt decken sich mit denen von Friedberg, obwohl er eine minimale Vermehrung des intrazellulären Wassers gefunden hat.

Schon ältere Autoren haben die Wichtigkeit des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes der Uterusmuskulatur erkannt und stellten Untersuchungen darüber an.

Kochmann und Kruger (1926) und Rossenbeck (1931) untersuchten Uterusgewebe, das von Obduktionsmaterial stammte.

Wilkens (1934) machte dieselben Untersuchungen an der Uterusmuskulatur von Rindern.

Winkler (1935) hat die menschliche Uterusmuskulatur im nicht graviden und graviden Zustand in Bezug auf Kalium

und Calcium untersucht. Er stellte dabei fest, daß der Kaliumgehalt während der Schwangerschaft in der Uterusmuskulatur auf das 2 1/2fache seines Normalwertes ansteigt, während der Calciumgehalt leicht abnimmt.

In einer anderen Arbeit weisen Winkler und Vetter (1935) auf die Beziehungen des Kalium und Calcium zur Auflockerung bzw. Abdichtung der Zellmembran hin. Aus dem Ansteigen des Kalium-Calciumquotienten am Ende der Gravidität folgern sie ein Absinken der Erregbarkeitsschwelle der Uterusmuskulatur. Damit beginnt eine Reizwirkung auf die Kontraktionsfähigkeit der Muskelfasern durch die im Blut kreisenden Hormone.

In einer späteren Arbeit hat Winkler (1936) den Kalium- und Calciumgehalt der Uterusmuskulatur von drei Gebärenden bestimmt, die wegen primärer Wehenschwäche durch Kaiserschnitt entbunden werden mußten. Dabei stellte er eine starke Kaliumverminderung fest. Das Calcium verhielt sich dagegen uncharakteristisch. Der Kalium-Calciumquotient liegt entsprechend niedrig. Winkler bringt die primäre Wehenschwäche damit in Zusammenhang.

1938 veröffentlichte Treite eine Arbeit, die sich mit Untersuchungen an der menschlichen Uterusmuskulatur im schwangeren und nicht schwangeren Zustand befaßte. Leider waren von seinen 21 Untersuchungsfällen 13 aus autoptischem Material gewonnen. Aus seinen Zahlenergebnissen geht hervor, daß der Wassergehalt während der Gravidität in der Uterusmuskulatur leicht ansteigt. Der Kaliumgehalt zeigt am Ende der Gravidität eine deutliche Zunahme, während die Calciumwerte nur gering ansteigen. Der Natriumgehalt zeigt keine charakteristischen Veränderungen. Er untersuchte, allerdings nur an drei Patientinnen, die wegen primärer Wehenschwäche durch Kaiserschnitt entbunden werden mußten, den Kalium- und Calciumgehalt

und stellte übereinstimmend mit Winkler eine deutliche Verminderung des Kaliumgehaltes bei unverändertem Calciumgehalt fest.

Untersuchungen von Rodeck (1953) am nicht schwangeren Uterus ergaben einen Kaliumgehaltswert von 350 mg % Frischgewicht. Sie stützen sich allerdings auf wenige Fälle.

1956 untersuchte Herold den Elektrolyt- und Wassergehalt der Uterusmuskulatur an nicht schwangeren, schwangeren und an Toxikose leidenden Patientinnen. Der Grundgedanke seiner Arbeit lag darin, daß er eine Elektrolytverschiebung bzw. Transmineralisation während der normalen Schwangerschaft und besonders bei Gestosen nachweisen wollte. Aus den Untersuchungsergebnissen geht hervor, daß die Natriumwerte im Muskelgewebe während der normalen Schwangerschaft ansteigen, die intrazelluläre Kaliumkonzentration dagegen wird kleiner. Daraus folgert er, daß eine echte Transmineralisation in der Uteruszelle während der Schwangerschaft stattfindet. Auf seine Untersuchungen bezüglich der Serum-Elektrolytwerte, Erythrocyt-Elektrolytwerte und der Ergebnisse der Gestosefälle kann hier nicht näher eingegangen werden, da dies zu weit von der Fragestellung der vorliegenden Arbeit abweicht.

Daniel (1957) führte Untersuchungen an der Uterusmuskulatur von 8 nichtschwangeren Patientinnen durch. Er bestimmte den Wasser- und Elektrolytgehalt des Myometrium. Bei diesen Untersuchungen stellte er fest, daß die blutenden Uteri einen niedrigeren Wassergehalt hatten als die nicht blutenden. Dabei fand er eine Parallelität zwischen Wasser- und Elektrolytgehalt. Bei nicht blutenden Uteri fand er einen Wassergehalt von 83,5 %, bei blutenden 80,7 %. Natrium- und Kaliumwerte wie folgt:

	Na	meq/kg NaB	K
nicht blutende uteri	68,7		54,5
blutende uteri	78,1		71,0

1957 erscheint eine interessante Arbeit von Cort und Cort. Sie untersuchten zugleich Uterus und Rectusmuskulatur auf Wasser-, Kalium- und Natriumgehalt. Sie wählten ihre Untersuchungsmaterialien aus den 4 Gruppen:

1. Nichtschwangere,
2. Schwangere in den letzten Monaten vor der Geburt,
3. Gebärende mit normalen Wehen und
4. Gebärende mit verlängerten, erfolglosen Wehen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind leider nur in einer Abbildung dargestellt, zahlenmäßige Angaben sind nicht vorhanden. Deswegen sind wir gezwungen, sie aus der Abbildung abzulesen - soweit das möglich ist - und ungefähr anzugeben. Die Werte sind in mÄq/100 g fettfreie Trockensubstanz im Durchschnitt angegeben:

	mÄq/100 g Trockensubstanz			
	Uterusmuskel		Skelettmuskel	
	K	Na	K	Na
1. Nichtschwanger	40,5	5,8	47,5	2,0
2. Schwanger	24,5	22,5	40,0	3,5
3. Gebärende mit normalen Wehen	19,0	32,5	37,5	7,5
4. Gebärende mit verl. erfolgl. Wehen	18,5	52,5	28,7	14,5

Es zeigte sich im Uterusgewebe während der Schwangerschaft eine statistisch nachgewiesene bedeutende Veränderung des Elektrolyt- und Wassergehaltes. Dabei sinkt der Kaliumgehalt etwas ab, während der Natriumgehalt etwas ansteigt. Bei normalen Wehen fanden Cort und Cort, daß sich der Kaliumgehalt noch weiter vermindert und der Natriumgehalt eine weitere Zunahme erfahren hatte.

In der Gruppe, in der die verlängerten, erfolglosen Wehen auftraten, zeigten sich die extremsten Veränderungen in dem Elektrolytgehalt der Uterusmuskulatur. Der Verlust

an Kaliumgehalt war sehr hoch, bei einer weiteren Zunahme an Natrium und Wasser. Bei den letzten 3 Gruppen zeigte sich, daß die Skelettmuskulatur an den Veränderungen im Elektrolyt- und Wassergehalt der Uterusmuskulatur teilnimmt, aber in weit geringerem Maße.

Cort und Cort zogen aus diesen Ergebnissen folgende Schlüsse: Es ist möglich, daß die erhöhten Verluste an Kalium während der Schwangerschaft (foetale und vielleicht uterine Verluste) gegen Ende der Schwangerschaft auftreten, und daß dieser Mangel nicht gleichmäßig verteilt ist, sondern stärker im Uterus als in der Skelettmuskulatur auftritt. Man kann annehmen, daß auf Grund dieses Kaliumverlustes die Fähigkeit des Uterus, sich zusammenzuziehen, gemindert wird. Man könnte außerdem noch vermuten, daß die intensive Aktivität des Uterus während der Wehen den Verlust von Kalium übermäßig steigert. Überdies stellten Cort und Cort bei fast allen Patientinnen, bei denen ein Kaliummangel bestand, eine extrazelluläre Acidose fest, die ihrerseits zu einem Verlust von Zellkalium führen kann. Man kann nicht festlegen, ob der veränderte Elektrolytgehalt im Uterus, besonders bei Patientinnen mit verlängerten erfolglosen Wehen, eine Ursache oder eine Folge dieser abnormen Wehen ist. Cort und Cort glauben, daß beide Ursachen eine Rolle spielen. Noch Winkler (1936) äußerte die Meinung, daß die Kaliumverminderung der Uterusmuskulatur bei primärer Wehenschwäche von Bedeutung ist.

Die Theorien von Cort und Cort werden für die Geburtshilfe von größerer Bedeutung sein, wenn sie durch weitere Arbeiten Bestätigung finden und noch bestehende Unklarheiten beseitigt werden. Damit hätten die Gedanken von Cort und Cort einen praktischen Nutzwert.

Weiterhin veröffentlichte Hawkins und Mitarbeiter (1958)

eine ausführliche und für dieses Gebiet bedeutende Arbeit. Hawkins machte Untersuchungen über Elektrolyt- und Wassergehalt der Uterusmuskulatur:

1. bei Nichtschwangeren,
2. in den ersten Schwangerschaftsmonaten,
3. in der Schwangerschaft ante partum ohne Wehen,
4. bei vorzeitigen Wehen,
5. bei normaler Schwangerschaftszeit mit Wehen,
6. bei verlängerten, erfolglosen Wehen (17-24 Stunden),
7. bei verlängerten, erfolglosen Wehen (24-90 Stunden).

(Die Ergebnisse sind in mg/100 g Trockengewebe im Durchschnitt angegeben.)

Die Zusammensetzung des Elektrolyt- und Wassergehaltes des normalen nichtschwangeren Uterus ist auf der Abbildung 3 angegeben. Der Wassergehalt entspricht etwa 80 % des Frischgewichts des Gewebes. Davon sind $\frac{3}{4}$ extrazellulär. Der extrazelluläre Raum enthält 97 % des Natriums im Gewebe. Die Ergebnisse von normalen und nichtschwangeren Uteri werden als Vergleichsbasis in der restlichen Arbeit benützt.

Veränderungen in der Elektrolytzusammensetzung bei normaler Schwangerschaft und Wehen

Hawkins und Mitarbeiter behaupten auf Grund ihrer Untersuchungen, daß während der ersten Schwangerschaftsmonate der extrazelluläre Raum und das extrazelluläre Wasser zunehmen. In den späteren Schwangerschaftsmonaten steigt die intrazelluläre Hydratation an. Nach Hawkins beträgt die Zunahme des extrazellulären Volumens nach drei bis fünf Monaten Schwangerschaft 21 %. Während der Schwangerschaftsmonate nimmt der Uterus an Größe zu; deswegen

wachsen die Uteruszellen schneller als die extrazellulären Volumen, und somit verringern sich die Proportionen zwischen dem extrazellulären Raum und dem Gewebe (vom Trockengewicht gerechnet). So kommt es, daß am Ende der Schwangerschaft die Proportionen zwischen extrazellulärem Raum und Gewebe den Proportionen bei normalem, nichtschwangerem Uterus gleichen. Im Gegensatz dazu steigt das intrazelluläre Wasser während der Schwangerschaft laufend an, bis die Zunahme zur normalen Entbindungszeit 57 % beträgt. Hawkins und Mitarbeiter behaupten, daß diese Zunahme nicht nur eine Folge des Zellenwachstums ist, sondern daß auch ein Ansteigen der zellulären Hydratation dabei auftritt. Vergleicht man das Uterusgewebe von Patientinnen, die zur normalen Zeit noch keine Wehen haben, mit dem Uterusgewebe von Patientinnen in normalen Wehen, so zeigt sich, daß im letzteren das Volumen der Uteruszellen wegen des Verlustes von intrazellulärem Wasser abnimmt.

Während der ersten Schwangerschaftsmonate steigt der Natriumgehalt des Uterus. Obwohl die gesamte Zunahme auf die beiden Räume verteilt ist, steigt das intrazelluläre Natrium (von 1,2 bis auf 6,0 m. eq./100 g Trockengewicht) verhältnismäßig viel höher als das extrazelluläre Natrium. Während der letzten Schwangerschaftsmonate wurde keine weitere Zunahme festgestellt. Auch bei normalen Wehen fand man keine Veränderungen.

Der Gesamtgehalt an intrazellulärem Kalium bei normaler Schwangerschaft und normalen Wehen hat sich im Vergleich zu den Werten, die man bei normalem nichtschwangerem Uterus fand, nicht verändert. Diese Untersuchungen besagen, daß der intrazelluläre K/Na-Quotient während der normalen Schwangerschaft und besonders bei normalen Wehen fällt.

Wehenschwäche und verlängerte, erfolglose Wehen

Hierhin gehören die Fälle mit Wehen bis 24 Stunden und über 24 Stunden. Bezüglich der ersten Gruppe fand Hawkins und Mitarbeiter, daß die Elektrolytzusammensetzung des Uterus im Vergleich zu Werten von Patientinnen mit normalen Wehen keine Abweichungen aufweisen.

Was die zweite Gruppe anbetrifft, so berichten die oben genannten Autoren, daß auch hier keine wesentlichen Veränderungen festzustellen waren. Ein minimales Absinken des intrazellulären Kaliums wurde gefunden. Im Gegensatz zu Cort und Cort behaupten sie, daß dieses Absinken eher eine Folge als eine Ursache der Wehenschwäche sei. Außerdem stellte man ein Abnehmen des intrazellulären Calciums fest.

Hawkins und Mitarbeiter benutzten für die Bestimmung des extrazellulären Raums im Uterusgewebe die Chloridmethode, da diese gegenüber der Inulinmethode (Cort 1955) Vorteile besitzt. Der Kalium- und Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

Abb. 3

mäg/100 g Trockensubstanz

	Wassergehalt in %	K	Total Na	Intrazellulär K	Na
1. Normaler Uterus (nichtschwanger)	79,5	29,6	42,5	28,4	1,2
2. Frühschwanger	82,6	33,1	55,8	31,7	6,0
3. Spätschwanger	81,8	30,4	48,3	29,3	6,3
4. Vorzeitige Wehen	82,8	29,1	49,6	27,9	3,8
5. Normale Wehen	82,6	29,6	60,6	27,9	8,9
6. Verlängerte, er- folglose Wehen (17 - 24 Stunden)	83,2	29,1	59,4	27,0	8,5
7. Verlängerte, er- folglose Wehen (24 - 90 Stunden)	84,1	27,0	69,1	25,4	9,7

II. METHODIK

Das Material für unsere Untersuchungen wurde bei Unterleibsoperationen, Totalexstirpationen des Uterus und Schnittentbindungen gewonnen. Man wählte dabei Patientinnen aus, von denen man wußte, daß weder offensichtliche Stoffwechselstörungen noch starke Herzschwächen vorlagen. Man wählte auch keine Patientinnen, bei denen Bluttransfusionen oder Blutersatzmittel, besonders Salzlösungen gegeben wurden, da man mit Sicherheit annimmt, daß diese die Beschaffenheit des Gewebes verändern können.

Bei Totalexstirpation wurde sofort an dem entnommenen Uterus das Perimetrium an den Stellen entfernt, wo man die Muskelstücke entnahm. Gewöhnlich wurde an mehreren verschiedenen Stellen ein Muskelstück excidiert, um die Möglichkeit vergleichender Untersuchungen zu haben.

Bei Schnittentbindungen und Unterleibsoperationen wurde ein Muskelstück entnommen und sofort nach der Entnahme zwischen Filterpapier von anhaftendem Blut befreit. Bei diesen Excisionen mußte aus klinischen Gründen das Muskelstück möglichst gering gehalten werden. Es hat sich erwiesen, daß 500 - 600 mg Uterusmuskulatur für unsere Untersuchungen genügen.

Der Muskel wird dann vom Bindegewebe und Fett befreit, mit der Schere zerkleinert und im vorher schon gewogenen Waagegefäß auf einer Analysenwaage eingewogen.

Vor den weiteren Vorbereitungen, die in jedem Fall für die Untersuchungen auf Natrium- und Kaliumgehalt des Muskelgewebes notwendig werden, wird bei diesem Arbeitsgang aus der Differenz von Frischgewebe zu Trockensubstanz der Wassergehalt ermittelt. Dies ist eine einfache Methode. Sie ist für die meisten Fragestellungen hinreichend

genau. Die in dem Wiegegläschen auf der Analysenwaage gewogene Menge Organ wird bei einer Temperatur von 80°C im Trockenschrank und dann im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz nachgetrocknet. Aus der Differenz zwischen Frischgewicht und Trockensubstanz ergibt sich der Wassergehalt des Gewebes. Um die Gewichtsbestimmung am zweckmäßigsten zu gestalten, nimmt man dazu etwa 100 mg Organ.

Die Bestimmung des Natrium- und Kaliumgehaltes im Gewebe erfolgt in zwei Arbeitsgängen:

1. Das Aufarbeiten des Gewebes,
2. die Bestimmung des Natrium- und Kaliumgehaltes in dem gewonnenen Extrakt und die Berechnung auf 100 g Organ.

Zu 1) Das Aufarbeiten des Gewebes erfolgt nach der Methode von Doden und Rodeck (1950), die von Kühns und Müller (1954) verbessert wurde.

Sie ist eine Extraktionsmethode, die gegenüber der trockenen und feuchten Veraschung den Vorzug größerer Einfachheit bei geringerer Fehlerbreite hat. Von Bedeutung ist bei dieser Methode die Tatsache, daß Kalium und Natrium in dem denaturisierten Muskelgewebe in diffusibler Form vorliegen.

Nach Abkühlen wird die getrocknete Muskelsubstanz in einem Mörser fein zerrieben. Dabei bedeckt man den Stößel mit frischem Filterpapier so, daß in dem Mörser ein geschlossener Raum entsteht. Auf diese Weise läßt sich das Herausspritzen kleinerer Teilchen verhindern. Dann kommt das Pulver wieder für einige Zeit in den Exsiccator. Darauf wird eine Menge Pulver, die einem Gramm Feuchtsubstanz entspricht, in 20 ml Meßkölbchen eingewogen. Man fügt 8 ml Aqua bidest hinzu und läßt sie unter

häufigem Schütteln 12 Stunden stehen. Darauf füllt man Aqua bidest bis auf 20 ml auf, schüttelt, gießt den Extrakt in ein Zentrifugenglas und zentrifugiert stark (3000 Umdrehungen pro Minute 20 Minuten lang). Ist die Flüssigkeit beim ersten Zentrifugieren nicht vollkommen klar, so ist ein zweites Zentrifugieren notwendig.

Von der überstehenden, klaren Flüssigkeit werden einige ml abgegossen und zur Bestimmung des Natrium- und Kaliumgehaltes verwandt.

Zu 2) Von der abgegossenen Flüssigkeit füllt man 1 ml in ein 20 ml Meßkölbchen und gießt Aqua bidest auf 20 ml zu. Die so gewonnene Flüssigkeit wird flammenphotometrisch nach Zeiss gemessen. Was die Einzelheiten der flammenphotometrischen Bestimmungen und die dabei möglichen Fehlerquellen betrifft, verweisen wir auf die ausführliche Darstellung in der Arbeit von K. Kühns (1954). Bei der geringen Natriumkonzentration im Gewebe ist eine Beeinflussung der Kaliumanalyse im Flammenphotometer durch Natriumionen nicht zu befürchten, wie es z. B. bei Serumanalysen vorkommt.

Natrium liegt bei der Wellenlänge 589, Kalium bei 767. Die Extinktionswerte wurden ermittelt und auf der Eichkurve die entsprechenden Milligramm Na bzw. K abgelesen. Aus den Milligramm Na und K wurden unter Berücksichtigung der Verdünnung die Gramm Natrium bzw. Kalium pro 100 g Frischgewebe errechnet.

Die Eichkurve wurde folgendermaßen angelegt:

Man stellt aus einer Lösung mit bestimmtem Na bzw. K-Gehalt Verdünnungen her, z.B. 5, 10, 15, 20 usw. mg prozentige, ermittelt mit dem Flammenphotometer die Extinktion und trägt die gefundenen Werte graphisch

auf, und zwar die mg Prozente als Abszisse und die Extinktionswerte als Ordinate. (s. Abb. S. 39 und 40)

Ein Beispiel soll die Ausführungen verdeutlichen:

0,1708 g Trockengewebe, das entspricht 1,0000 g Frischgewebe, werden in ein 20 ml Kölbchen eingewogen und nach Ablauf der angegebenen Arbeitsgänge ein Na-Extinktion von 24,5 gefunden. Die entsprechenden mg % Na wurden auf der Eichkurve abgelesen. Extinktion 24,5 entspricht 6,2 mg % Na. Das Gewebe wurde in 20 ml Aqua bidest aufgelöst, der Natriumgehalt jedoch nur in 1 ml Flüssigkeit bestimmt.

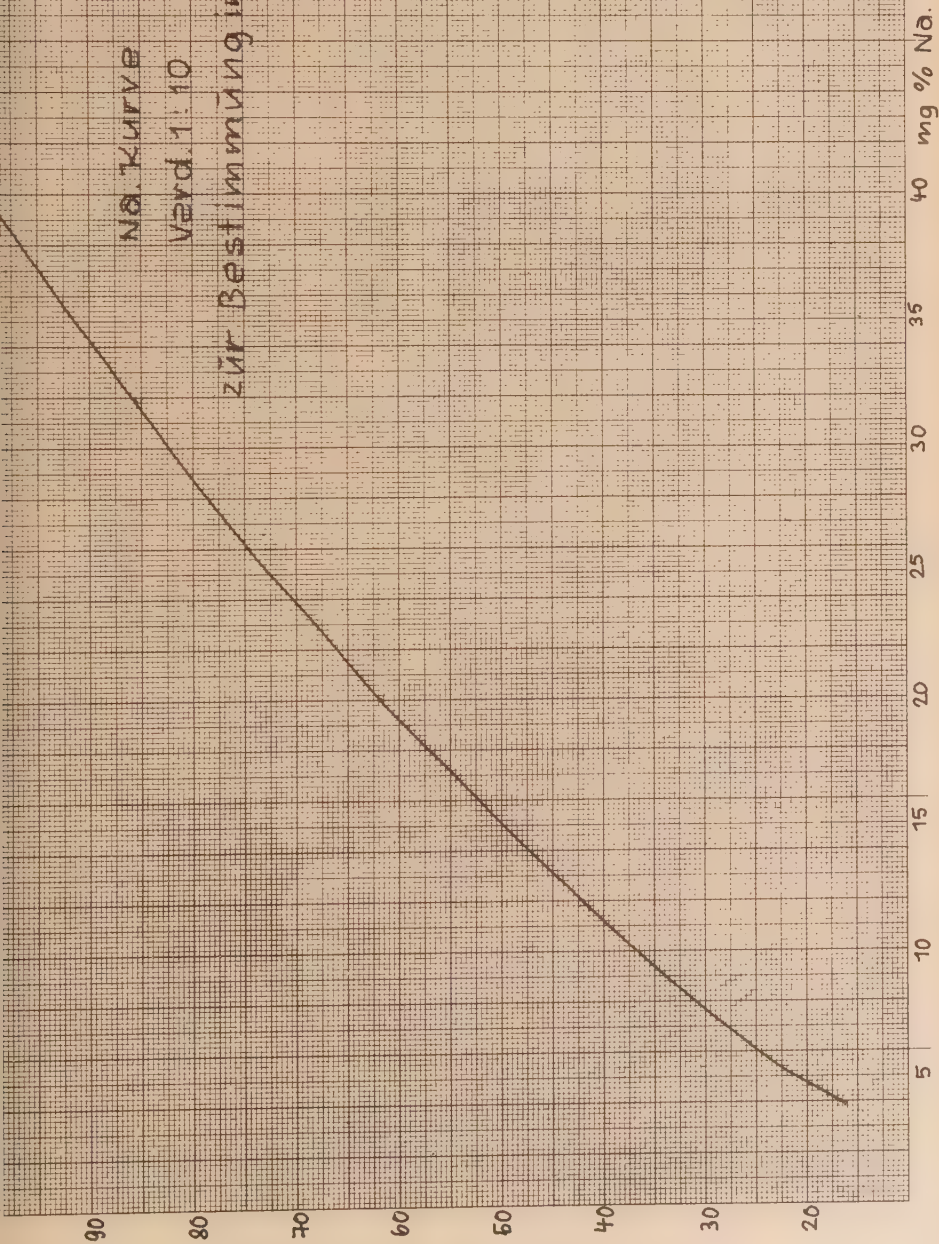
In	1 ml	=	6,2 mg % Na
d.h.	in 100 ml	=	6,2 mg Na
	in 20 ml	=	1,24 mg Na
20 ml Gewebsflüssigkeit	=	1 g Frischgewebe	
	in 1 g	=	1,24 mg Na
	in 100 g	=	124,0 mg Na
in 100 g Frischgewebe sind 124,0 mg Na.			

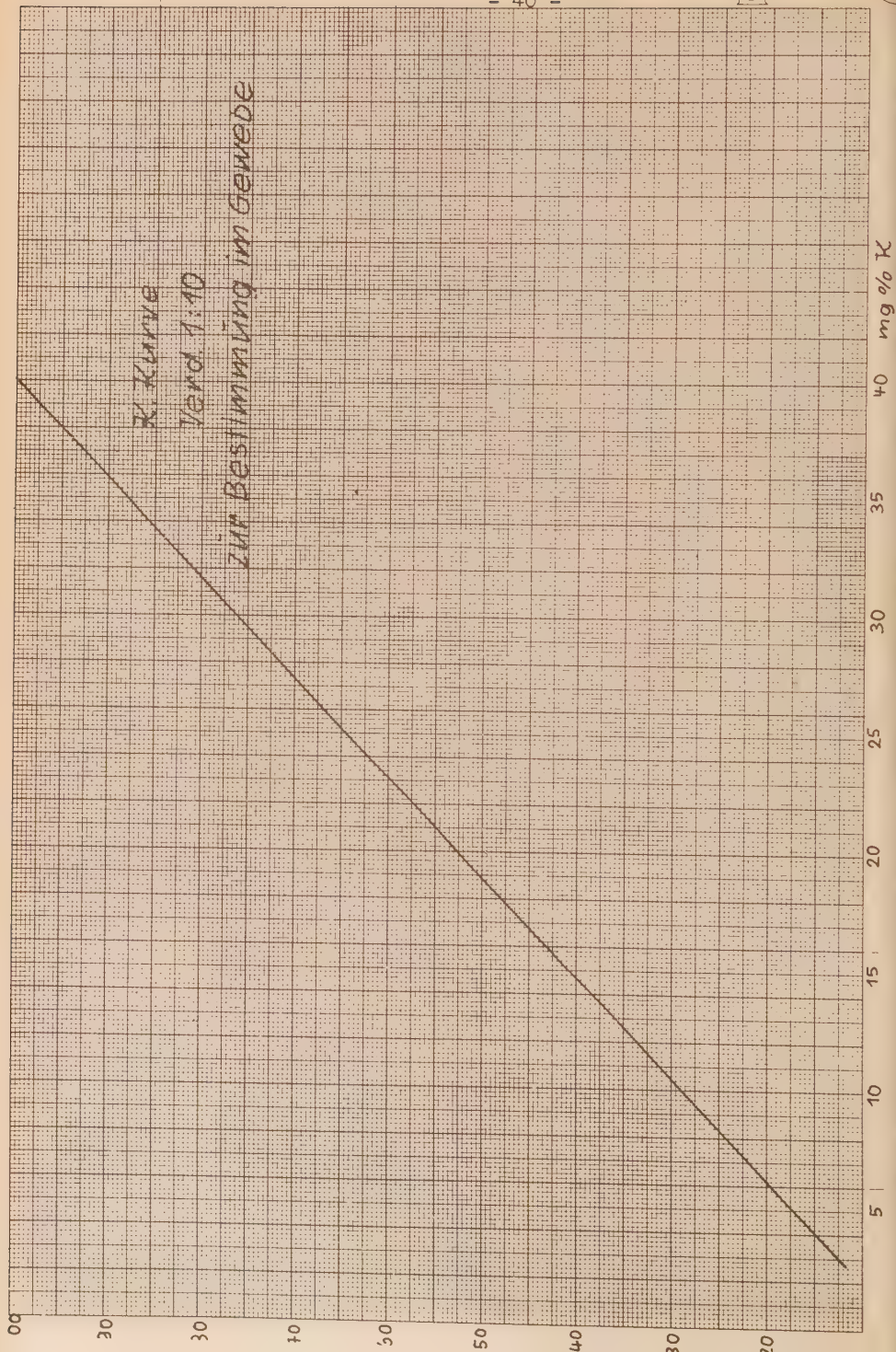
Die K-Extinktion betrug 26,0. Extinktion 26,0 entspricht 8,8 mg % K. Die Ausrechnung ist analog der Na- Berechnung. In 100 g Frischgewebe sind 176 mg K.

Na. Kurve

Verd. 1:10

zur Bestimmung im Gewebe





III. EIGENE ERGEBNISSE

Bei 43 Patientinnen wurden Untersuchungen über den Wasser- und Elektrolytgehalt bzw. Kalium und Natrium der Uterusmuskulatur durchgeführt. Das klinische Material wurde folgendermaßen geordnet:

1. Gruppe: Frauen in der Geschlechtsreife bis zu 45 Jahren. An 14 Uteri wurden die Untersuchungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

2. Gruppe: Frauen über 45 Jahren in der Menopause. 13 Uteri wurden in dieser Gruppe untersucht. Die Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

3. Gruppe: Frauen in den letzten Schwangerschaftsmonaten. Für diese Untersuchungen standen 16 Uteri zur Verfügung. Auf Tabelle 3 befinden sich die Untersuchungsergebnisse.

Wir hatten die Möglichkeit, bei zwei schwangeren Frauen, bei denen der Uterus exstirpiert werden mußte, Gewebeproben von verschiedenen Stellen des Uterus zu entnehmen und deren Elektrolyt- und Wassergehalt zu untersuchen, um festzustellen, ob der Elektrolyt- und Wassergehalt an den verschiedenen Gewebsabschnitten variiert.

1. Fall: Patientin A, 34 Jahre alt, wurde mit Uterusruptur in die Klinik eingewiesen. Der Uterus wurde exstirpiert. Die Muskelgewebeproben wurden an der Vorderwand des Uterus und in der Gegend der beiden Tubenabgänge entnommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind aus Abbildung 1 zu ersehen.

2. Fall: Patientin S, 39jährig, litt an einem malignen Parotis Misch tumor. Die Patientin stand im 9. Schwangerschaftsmonat. Wegen des sehr schlechten Allgemeinzustandes

der Patientin wurde eine Interruptio vorgenommen.

5 Gewebeproben wurden von dem exstirpierten Uterus entnommen:

1. Vorderwand,
2. Hinterwand,
3. Tubenabgang,
4. Isthmus,
5. Cervix.

Die Untersuchungsergebnisse sind in Abbildung 2 angegeben.

Die Mittelwerte der Untersuchungsergebnisse aller drei Gruppen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Wir haben die 1. Gruppe, Frauen bis zu 45 Jahren in der Geschlechtsreife, als Normalfall gesetzt und als Ausgangsbasis zum Vergleich mit den beiden anderen Gruppen, Frauen über 45 Jahren in der Menopause und Frauen in den letzten Schwangerschaftsmonaten, verwandt.

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, vermindert sich, wenn wir die Frauen aus Gruppe 1 und 2 vergleichen, sowohl der Wassergehalt als auch Natrium und Kalium bei den Frauen über 45 Jahren in der Menopause. Obwohl die Durchschnittswerte der Gruppe 2 von denen der Gruppe 1 nur geringfügige Abweichungen aufweisen und nicht statistisch gesichert sind, können wir dennoch mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, daß eine Verminderung des Wasser- und Elektrolytgehaltes in der Menopause stattfindet. Es ist bekannt, daß während der Menopause die hormonellen Impulse auf den Uterus nachlassen bzw. aufhören und gleichzeitig die Durchblutung der Uterusmuskulatur abnimmt. Es folgt dadurch eine bindegewebliche Induration, die z. T. die Muskulatur ersetzt.

Bei dem Vergleich des Wassergehaltes in der nicht schwangeren und schwangeren Uterusmuskulatur konnten wir eine Vermehrung des Wassergehalts um 2,2 % im

schwangeren Uterus feststellen. Diese Untersuchungsergebnisse sind statistisch gesichert. Es taucht hier die Frage auf, ob diese Zunahme sich auf den extrazellulären und intrazellulären Raum gleichmäßig verteilt. Nach Hawkins (s.S. 32) soll dieser Zustand der gleichmäßigen Verteilung erst am Ende der Schwangerschaft eintreten.

Auch der Natriumgehalt steigt in der schwangeren Uterusmuskulatur um einen Wert, der auf Grund der vorliegenden Fälle gerade nicht mehr statistisch gesichert werden kann, aber doch zu diskutieren ist. Ebenfalls konnten wir eine leichte Zunahme an Kaliumgehalt im schwangeren Uterus feststellen, die aber statistisch nicht gesichert ist.

Interessant für unsere Untersuchungen sind die Ergebnisse aus Fall 1, Abb. 1. Es wurden hier Gewebeproben an drei verschiedenen Stellen des Fundus uteri entnommen. Wir konnten an allen drei Gewebeproben gleiche Elektrolyt- und Wassergehaltswerte feststellen, die sich mit den Durchschnittsergebnissen bei den übrigen schwangeren Frauen decken.

Auch bei Fall 2, Abb. 2, kamen wir zu denselben Ergebnissen, soweit es sich um die Muskulatur aus den Fundus uteri handelt.

Die Untersuchungsergebnisse von Isthmus und Cervix zeigten jedoch beträchtliche Abweichungen, da hier der Natriumgehalt wesentlich höher und der Kaliumgehalt wesentlich niedriger lag. Die Unterschiede zwischen der Corpus- und Cervixmuskulatur entstehen durch die verschiedene Relation Bindegewebe/Muskulatur, die in der Cervix zugunsten des Bindegewebes verschoben ist.

Für uns sind gerade die Ergebnisse aus Fall 1 und 2 von besonderer Bedeutung, da wir in diesen Untersuchungen eine Bestätigung für die Richtigkeit der von uns angewandten Untersuchungsmethode sehen.

IV. DISKUSSION DER BEFUNDE

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Befunden anderer Autoren ist sehr schwierig, da teilweise die Untersuchungsmethoden variieren oder die Werte nur auf Frischgewicht oder Trockengewicht bezogen wurden. Häufig wurden auch nur wenige Einzelfälle untersucht. So fanden wir z. B. am normalen Uterus keine Zahlenwerte in der Literatur, die ganz genau mit unseren Untersuchungsergebnissen übereinstimmten.

Die beiden Gewebeproben vom normalen Uterus, die von Kochmann und Kruger (1926) untersucht worden sind, waren autoptisches Material.

Winkler (1935) stellte aber fest, daß sich die Elektrolytzusammensetzung bei Autopsieproben von der durch Biopsie gewonnenem Material deutlich unterscheidet, so daß diese Werte nicht vergleichbar sind.

Winkler (1935) untersuchte den Kalium- und Calciumgehalt an 9 Gewebeproben vom normalen Uterus. Seine Ergebnisse brachten eine weite Streuung der Werte, in deren Bereich unsere Mittelwerte für Kalium eingeschlossen sind.

Treite (1938) gibt Analysen von 4 Gewebeproben des normalen Uterus, von denen 3 durch Lapartomie gewonnen sind. Die Werte für Wasser, Natrium und Kalium unterscheiden sich nicht wesentlich von unseren Mittelwerten.

Rodecks (1953) Untersuchungen stützen sich auf nur wenige Fälle. Seine Kaliumwerte liegen beträchtlich höher als unsere.

Herolds (1956) Kaliumwerte decken sich mit unseren Ergebnissen, seine Natriumwerte liegen dagegen zu niedrig, als daß sie mit unseren Werten vergleichbar wären; er

Tabelle 1

Frauen in Geschlechtsreife bis zu 45 Jahren

Unter- suchungs- nummer	g/100 g Frischgewebe	mÄq/100 g Trockensubstanz	
	H ₂ O	Na	K
4	79,3	30,3	25,7
5	80,1	34,1	25,7
7	79,7	36,8	21,6
8	79,6	37,7	19,4
11	80,5	35,8	22,2
20	79,1	47	38,3
22	80,5	39,9	27,1
27	81	40,3	25,2
30	80,7	36,4	22,6
34	80,1	32,6	23,2
38	81,9	40,9	20,9
39	79,7	33,7	23,1
42	81	32,6	27,2
43	80,6	38,8	23,9
MW	80,3 ($\pm$ 2,05)	36,9 ($\pm$ 1,16)	24,7 ($\pm$ 2,6)

Tabelle 2

Frauen über 45 Jahren in der Menopause

Unter- suchungs- nummer	g/100 g Frischgewebe	māq/100 g Trockensubstanz	
	H ₂ O	Na	K
2	82,6	50,1	29,2
6	80,1	35,9	23,2
9	77,5	37	14
12	77,2	33,6	24,5
14	78	24,1	25,2
15	78,9	30,5	13,4
19	79,5	34,5	21,4
24	79,3	37	22,3
25	79,6	34,8	27,7
29	80,9	33,3	30,1
33	78,7	38	13,3
35	76,2	27,6	16,8
37	80,2	24,5	28,5
MW	79,1 (± 4,4)	33,9 (± 1,86)	22,1 (± 1,67)

Tabelle 3

Schwangere Frauen

Unter- suchungs- nummer	g/100 g Frischgewebe		mäq/100 g Trockensubstanz	
	H ₂ O	Na	K	
1	82	48,2	20	
3	81,7	39,1	27,5	
10	83,5	55,1	35,1	
13	80,6	39,5	32,6	
16	83,2	44,7	36,2	
17	81,8	38,2	27,8	
18	82,9	40,3	31,2	
21	82	43,3	51,6	
23	82,6	39,2	30,9	
26	81,9	41,7	29,9	
28	82,3	42,8	13,4	
31	82,6	60,2	25	
32	84,9	63	19	
36	81,9	40,6	33,5	
40	83,6	55,7	23,1	
41	82,5	44,3	51,3	
MW	82,5 ($\pm$ 2,45)	45,99 ($\pm$ 2)	30,5 ($\pm$ 2,55)	

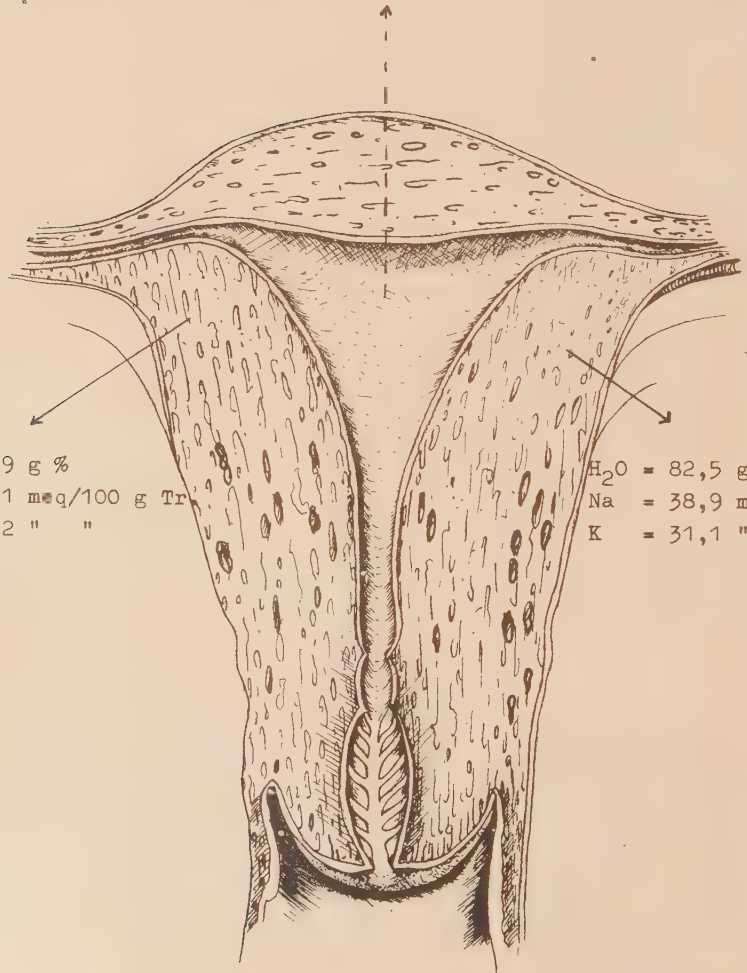
Tabelle 4

Durchschnittsergebnisse der drei Untersuchungsgruppen

Unter- suchungs- gruppen	g/100 g Frischgewebe		mäq/100 g Trockensubstanz	
	H ₂ O	Na	K	
Unter 45 J.	80,3 ($\pm$ 2,05)	36,9 ($\pm$ 1,16)	24,7 ($\pm$ 2,6)	
über 45 J.	79,1 ($\pm$ 4,4)	33,9 ($\pm$ 1,86)	22,1 ($\pm$ 1,67)	
Schwangere	82,5 ($\pm$ 2,45)	45,99($\pm$ 2)	30,5 ($\pm$ 2,55)	

Abb. 1

$H_2O = 82,5 \text{ g \%}$
 $Na = 40,5 \text{ meq/100 g Trocken}$
 $K = 31,5 \text{ " "}$



$H_2O = 82,9 \text{ g \%}$
 $Na = 40,1 \text{ meq/100 g Tr}$
 $K = 30,2 \text{ " "}$

$H_2O = 82,5 \text{ g \%}$
 $Na = 38,9 \text{ meq/100}$
 $K = 31,1 \text{ " "}$

Abb. 2

$H_2O = 83,8 \text{ g } \%$

$Na = 40,4 \text{ meq/100 g Trocken}$

$K = 36,2 \text{ " "}$

$H_2O = 83,1 \text{ g } \%$

$Na = 38,7 \text{ meq/100 g Tr.}$

$K = 34,4 \text{ " "}$

$H_2O = 83,9 \text{ g } \%$

$Na = 40,6 \text{ meq/100 g Trockne}$

$K = 35,9 \text{ " "}$

$H_2O = 82,9 \text{ g } \%$

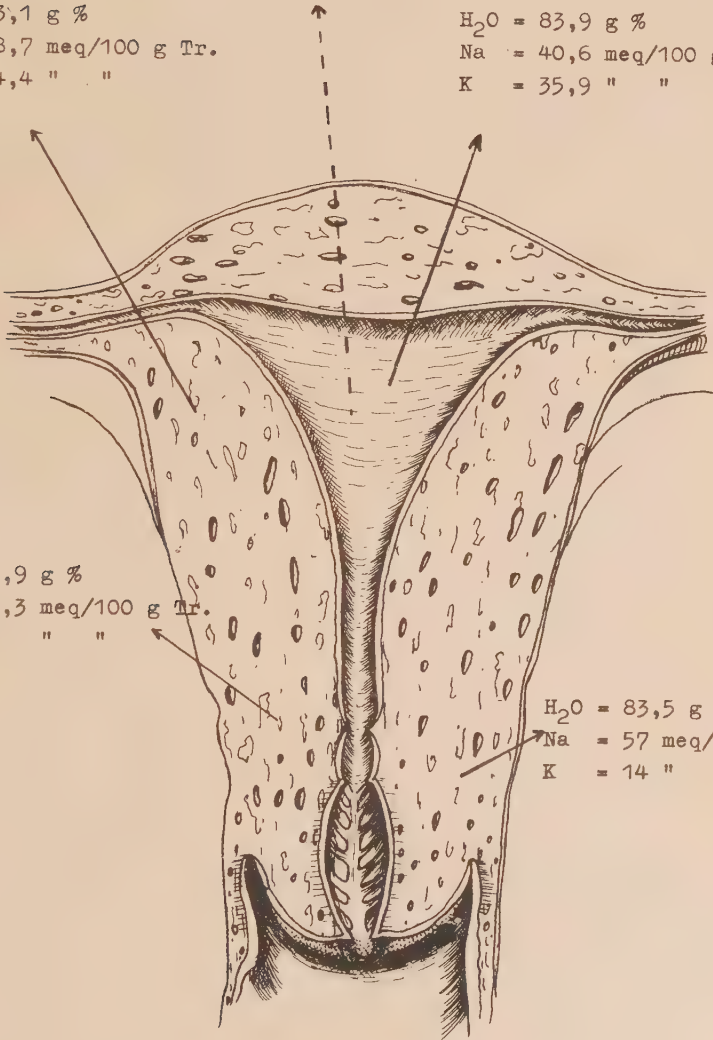
$Na = 45,3 \text{ meq/100 g Tr.}$

$K = 52 \text{ " "}$

$H_2O = 83,5 \text{ g } \%$

$Na = 57 \text{ meq/100 g T.}$

$K = 14 \text{ " "}$



verwandte auch eine andere Bestimmungsmethode.

Die Kaliumwerte von Daniel (1957) sind viel höher als unsere. Auch Cort und Cort (1957) geben höhere Kaliumwerte an.

Unseren Ergebnissen am nächsten kamen die Zahlenwerte von Hawkins und Mitarbeitern (1958). Die Wasser- und Kaliumwerte zeigen keine wesentlichen Unterschiede, die Natriumwerte differieren nur geringfügig. Die Ergebnisse von Hawkins stützen sich jedoch nur auf 5 Untersuchungsfälle.

Untersuchungen an Frauen in der Menopause tauchen in der Literatur nur vereinzelt auf und bieten deshalb keine Vergleichsbasis.

Schwangerer Uterus: 1935 ergaben Untersuchungen von Winkler am schwangeren Uterus ein Ansteigen des Kaliumgehalts um das 2 1/2 fache von dem des normalen, nicht schwangeren Uterus. Es mag sein, daß die alte, unzureichende Methode zu diesen Ergebnissen führte. Treite (1938) fand bei seinen Untersuchungen am schwangeren Uterus erhöhte Wassergehaltswerte, die sich vollkommen mit unseren Durchschnittsergebnissen (80,5 g %) decken. Auch er stellte eine Zunahme des Kaliumgehaltes fest, seine Natriumwerte sind jedoch uncharakteristisch.

Herolds (1956) Untersuchungen am schwangeren Uterus ergaben verminderte Kalium- und vermehrte Natriumwerte im Sinne einer Transmineralisation während der Schwangerschaft.

Auch Cort und Cort (1957) stellten bei ihren Untersuchungen am schwangeren Uterus ein starkes Absinken des Kaliumgehalts und eine noch deutlichere Erhöhung des Natriumgehaltes fest. Nach Cort und Cort sollen während der Geburt und besonders bei verlängerten, erfolglosen Wehen die Kaliumwerte weiter

absinken und die Natriumwerte noch mehr steigen. Im Gegensatz zu Cort und Cort stellten wir bei unseren Untersuchungen ein geringes Ansteigen des Kaliumgehalts fest. Auch unsere Untersuchungsergebnisse lassen eine deutliche Zunahme des Natriumgehalts erkennen, die aber nicht in dem Maße ausgeprägt ist wie bei Cort und Cort. In der Arbeit von Cort und Cort fehlen aber leider exakte Zahlenangaben über die Untersuchungsfälle, ebenso auch genaue Zahlenwerte der Untersuchungsergebnisse, die nur graphisch in einer Tabelle dargestellt wurden. Deswegen können ihre Untersuchungsergebnisse, obwohl sie flammenphotometrisch ermittelt sind, als nicht exakt betrachtet werden.

Die von Hawkins und Mitarbeitern (1958) gefundenen Ergebnisse der Untersuchungen am schwangeren Uterus stimmen weitgehend mit unseren Durchschnittswerten überein. Während Hawkins' Untersuchungen sich nur auf 5 Fälle stützen, konnten wir 16 Patientinnen der gleichen Gruppe untersuchen. Hawkins stellte bei seinen Untersuchungen am schwangeren Uterus pro 100 g Frischgewebe eine Wasserzunahme von 2,3 % fest und wir 2,2 %. Auch die Kaliumwerte decken sich völlig mit unseren Ergebnissen. Seine Durchschnittswerte für Kalium sind 30,4, unsere 30,5 mÄq/100 g Trockensubstanz. Hawkins stellte jedoch nur eine geringfügige Zunahme des Kaliums in der Schwangerschaftszeit fest, während bei unseren Untersuchungen die Zunahme beträchtlich höher liegt, da unsere Kaliumwerte im normalen Uterus niedriger sind als seine Werte.

Was die Natriumwerte anbetrifft, so konnten wir auch hier ein höheres Ansteigen verzeichnen als Hawkins. Bei ihm beläuft sich die Zunahme von Natrium auf 5,8 mÄq/100 g Trockensubstanz, bei uns beträgt sie 9,1 mÄq/100 g Trockensubstanz.

Obwohl fast alle neueren Autoren ihre Kalium- und Natriumbestimmungen flammenphotometrisch durchführten, weichen die Ergebnisse der verschiedenen Autoren stark von einander ab.

Trotz der geringfügigen Abweichungen dürfen wir die Arbeit von Hawkins und Mitarbeitern als Bestätigung unserer Untersuchungsergebnisse betrachten.

		Hawkins	unsere Ergebnisse
norm. Uterus	1) H ₂ O	79,5	80,3
	K	29,6	24,7
	Na	42,5	36,9
schwangerer Uterus	H ₂ O	81,8	82,5
	K	30,4	30,5
	Na	48,3	45,99

1) H₂O in g %, K und Na in mÄq/100 g Trockensubstanz

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der vorliegenden Arbeit stellten wir uns zur Aufgabe, den Wasser- und Elektrolytgehalt im menschlichen Uterus zu bestimmen, um dabei etwaige Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes in den drei Funktionsphasen des Uterus, Geschlechtsreife, Schwangerschaft und Menopause, feststellen zu können.
2. Die Aufarbeitung des Gewebes erfolgte nach der Methode von Doden und Rodeck (1950), verbessert durch Kühns und Müller (1954). Kalium und Natrium wurden flammenphotometrisch bestimmt.
3. Bei 43 Frauen wurden die Untersuchungen durchgeführt über den Wasser- und Elektrolytgehalt bzw. Kalium und Natrium der Uterusmuskulatur in den drei Funktionsphasen:
 - a) Geschlechtsreife, 14 Frauen bis zu 45 Jahren,
 - b) Menopause, 13 Frauen über 45 Jahren,
 - c) Schwangerschaft, 16 schwangere Frauen kurz vor und während der Geburt.
 - d) Außerdem hatten wir die Möglichkeit, bei 2 Frauen, bei denen der Uterus exstirpiert wurde, Gewebeproben an verschiedenen Stellen des Uterus zu entnehmen und hier die gleichen Untersuchungen vorzunehmen.
4. In der Menopause sinkt der Wasser- und Elektrolytgehalt des Uterusmuskels ab, verglichen mit dem bei Frauen in Geschlechtsreife bis zu 45 Jahren.
5. Während der Schwangerschaft steigt der Wasser- und Elektrolytgehalt der Uterusmuskulatur deutlich an. Bei Natrium und besonders bei Kalium ist die Zunahme geringer.

6. Bei Gewebseentnahmen an verschiedenen Stellen der Uterusmuskulatur lieferten die Gewebeproben dieselben Werte, soweit es sich um die Fundusmuskulatur handelte, während die aus Isthmus und Cervix andere Werte aufwiesen.
7. Unsere Ergebnisse wurden mit den Befunden anderer Autoren verglichen.

Literatur

- 1) Adolph, E. F., Amer. J. Physiol. 161,374 (1950)
- 2) Banga I. und A. Szent-Györgyi, Science 93,158 (1941)
- 3) Barker, I. P., Amer. J. Physiol. 173,233 (1953)
- 4) Bethe, A., Pflügers Arch. 142,291 (1911)
- 5) Black, D. A., Lancet 1,353 (1953)
- 6) Blasius, R. und I. Schuck, Klin. Wschr. 33,276 (1955)
- 7) Boulanger, P., Expos. ann. Biochim. méd. 6,119 (1946)
- 8) Boyer, P. D. und Mitarb., J. Biol. Chem. 149,529 (1943)
- 9) Boyle, P. J. u. E. J. Conway, J. Physiol. 100,1 (1941)
- 10) Chagovetz, R., Biochem. J. Kiew 12,427 (1938)
- 11) Colowick, S. P. u. H. M. Kalckar, J. Biol. Chem. 148,117 (1943)
- 12) Cort, J. H. u. H. L. Matthews, Lancet 1,1202 (1954)
- 13) Cort, J. H., Acta med. Hung. 8,347 (1955)
- 14) Cort J. H. u. V. Fencl, Physiol. d. Körperflüssigkeiten, Fischer Verlag, Jena (1958)
- 15) Cort, R. L. u. J. H. Cort, The Lancet, 6,718 (1957)
- 16) Cretius, K., Gynäkologia 143,192 (1957)
- 17) Cretius, K., Fortschritte d. Geb. u. Gynäk., Bd.7,29(1957)
- 18) Cretius, K., Ztsch. f. Geb. u. Gynäk. 149, Bd.2,S.113(1957)
- 19) Cretius, K., Ztsch. Geb. u. Gynäk., Bd.149,2.Heft,131 (1957)
- 20) Csapo, A., (a) Nature (Lond.) 162,218 (1948)
- 21) Csapo, A., (b) Amer. J. Physiol. 160,46 (1950)
- 22) Csapo, A., J. Physiol. 133,145 (1956)
- 23) Cumings, J. H., Biochem. J. 33,642, (1939)
- 24) Daniel, E. E. u. D. A. Boyes, Amer. J. Obst. & Gynec. 73,395 (1957)
- 25) Dieckmann, W. J. u. R. E. Pottinger, Amer. J. Obstetr. 71,596 (1956)
- 26) Dörken, H. u. H. Berining, Dtsch. med. Wschr. 82, J. 3,108 (1957)
- 27) Draper, M. H. u. A. J. Hodge, Nature 163,579 (1949)
- 28) Dulce, H. J., Th. Günther u. E. Schütte, Studien üb. d. Wasser- u. Salzhaushalt, I, III, III, Clinica Chimica Acta 3 (58)
- 29) Embden, Handbuch der norm. u. path. Physiol. 8,1,469 (1925)
- 30) Engelhardt, W. A. u. M. N. Ljubimova: Nature (Lond.) 144,669 (1939)
- 31) Ernst u. Scheffert, Pflügers Arch. 220,655 (1928)
- 32) Fenn, W. O., Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 37,71 (1937)
- 33) Fenn, W. O., Zit. in Höber: Physik. Chem. d. Zellen u. Gewebe, Stämpfli u. Co. Bern (1947)
- 34) Fischer, E., Amer. J. Physiol. 145,583 (1946)
- 35) Fischer, E., Arch. Physic. Med. 29,291 (1948)
- 36) Fischer, E., Arch. Physic. Med. 30,375 (1949)
- 37) Fischer, E., Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen u. Tiere, 255,1 (1952)
- 38) Fleckenstein, A., Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen, Tiere, 246,411 (1942)
- 39) Fleckenstein, A., Pflügers Arch. ges. Msch. Tiere, 250,643 (1948)
- 40) Fleckenstein u. Mitarb., Pflügers Arch., 259,246 (1954)
- 41) Fleckenstein, A., Janke, J. Dewies, R. E. u. Krebs, H. H., in Nature, 174,1081 (1954)

- 42) Fleckenstein, A.: Der K-Na-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv, Berlin, Göttingen u. Heidelberg (1955)
- 43) Friedberg, V., Zentralblatt f. Gynäkologie, 80,159 (1958)
- 44) Friedberg, V., Melsunger Med. Pharmaz. Mitteil. Heft 89 (1958)
- 45) Fürth, O., Handbuch Biochem., 4,297 (1925)
- 46) Gamble, O., Physiol. Anat. a. Pathol. of extracell. Cambridge (1954)
- 47) Gauer, O., Klin. Wschr. 33,543 (1955)
- 48) Gauer, O., Klin. Wschr. (1956)
- 49) Gibian, H., in Kapillare u. Interstitium von H. Bartelheimer, Stuttgart 1955
- 50) Goodall, M. C., a. Szent-Györgyi, A. G., Nature 172,84 (1953)
- 51) Gumings, J. H., Biochem. J. 33,642, (1939)
- 52) Hadju, S., Amer. J. Physiol. 174,371 (1953)
- 53) Hawkins, D. F., Nixon, W. C. W., J. Obstet. Gynäc. Brit. Emp. Vol. LXV, N° 6,895 (1958)
- 54) Hegglin, R., Klinik d. energet.-dyn. Herzinsuffizienz, Basel (1947)
- 55) Heller, L., Arch. Gynäcologie 322 (1955)
- 56) Heller, L., Melsunger med. pharmaz. Mitteil., Heft 88,1557 (1957)
- 57) Herold, L., Arch. f. Gynäc., 187,338 (1956)
- 58) Hill, Biochem. Biophys. Acta 4,4 (1950)
- 59) Hodgkin, A. L., The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. Biol. Rev. 26,339 (1951)
- 60) Holmes, J. H. u. Gregersen, M., Amer. J. Physiol. 162,326 (1950)
- 61) Kalckar, H. M., J. Biol. Chem. 148,127 (1943)
- 62) Kochmann, M. u. Kruger, R., Biochem. Z. 178,60 (1926)
- 63) Krebs u. Fleckenstein, Nature 174,1081 (1954)
- 64) Kumar, D., L. A. W. Feltham a. A. C. Cornall, Lancet 1. 7072,541 (1959)
- 65) Kühne, W., Physiol. Chem. Leipzig 1868
- 66) Kühns, K. u. G. Müller, Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem. 294,86 (1954)
- 67) Kühns, K., Hoppe-Seyler's Ztschr. f. physiol. Chem. 278 Bd. (1954)
- 68) Lambiotte, C. u. Moore, D. B., Amer. J., Obstetr. Gynäc. 66,18 (1953)
- 69) Leaf, A. u. Bartter, R., J. Clin. Invest. 32,868 (1953)
- 70) Leaf, A. u. Chatillon, J., J. Clin. Invest. 33,1261 (1954)
- 71) Lehnartz, Chem. Physiologie (1952)
- 72) Leulier, A. u. Bernard, A., Bull. Soc. Chim. Biol., 15,158 (1933)
- 73) Leuthardt, F., Lehrbuch d. physiol. Chem., Berlin (1957)
- 74) Locke, F. S., Brit. J. Physiol., 32,XXII (1905)
- 75) Lohmann, K., Biochem. Z. 271,264 (1934)
- 76) Lundsgaard, E. a) Biochem. Z. 217,162 (1930),
b) Biochem. Z. 227,51 (30)
- 77) Manery, J. F., Physiol. Rev. 000,000 (1954)
- 78) Mangun, G. a. Myers, V. C., J. biol. Ch. 128,LXIII (1939)
- 79) Mitschell, H. H. u. Hamilton, T. S., Steggerda, F. R., Bean, H. W., J. biol. Ch. 158,625 (1945)

- 80) Mommearts, W. u. H. M., Nature, 174,1083 (1954)
- 81) Müller u. Mitarb., Schweiz. med. Wschr. 85,1218 (1955)
u. 86,1235 (1956)
- 82) Naeslund, J., O. Snellman, A. Csapo u. T. Erdös, Acta
Obstetr. Scand. (Stockh.)39,291 (49)
- 83) Novarro, A. V., An. Fac. Med., Montevideo, 24,725 (1939)
Rev. Physiol. 120,64
- 84) O'Brien u. Wilde, Science 116,193 (1952)
- 85) Opie, E. L., J. exp. Med. 91,285 (1950)
- 86) Overton, E., Über die Unentbehrlichkeit v. Na-ionen f. d.
Kontraktionsakt d. Muskels, Pflügers Arch. 92,346 (1902)
- 87) Overton, E., Studien üb. d. Wirkung d. Alkali- u. Erd-
alkalisalze auf Skelettmuskeln u. Nerven, Pflügers
Arch. 105,176 (1904)
- 88) Parvianen, S., Soiva, K., a. Ehrnrooth, C. A., Amer.
Chir. Gyn. 39,171 (1950)
- 89) Rein, H. u. M. Schneider, Physiол. d. Menschen, Springer
Verl., Berlin, Göttingen, Heidelberg (1956)
- 90) Riesser, O., Muskelpharmakologie u. ihre Anw. i. d.
Therapie d. Musk. krankh., Handb. d. Therap. Teil VI,
Huber, Bern (1949)
- 91) Robinson, I. R., Proc. Roy. Soc. B. 140,135 (1952)
- 92) Rodeck, H. u. W. Doden, Biochem. Z. 320,405 (1950)
- 93) Rodeck, H. u. W. Doden, Ztschr. exper. Med. 117,414 (1951)
- 94) Rodeck, H., Schweiz. med. Wschr., 1137 (1953)
- 95) Rosenheim, M. L., Lancet, 62, (1955)
- 96) Rossenbeck, H., Arch. Gynäk. 145,331, (1931)
- 97) Rothlin, E., u. M. Taeschler, Fortschr. d. Kardiол.
1,189-239, S. Karger Basel, New-York (1956)
- 98) Roths Schuh, K. E., Elektrophysiol. d. Herzens, Steinkopff,
Darmstadt (1952)
- 99) Roths Schuh, K. E., Klin. Wschr. 34,1049 (1956)
- 100) Roza, G., zit. n. Szent-Györgyi, A. Chem. of Muscular
Contraction, New-York, Acad. Press. Inc. 1951 2. Aufl.
- 101) Schramm, G., u. H. H. Weber, Kolloid. Z. 100,242 (1942)
- 102) Schwalm, H., K. Cretius u. G. Lange, Arch. Gynäk. 185,527
(1955)
- 103) Schwalm, H., K. Cretius, Arch. Gynäk. 191,271 (1958)
- 104) Schwarz, W., i. H. Barthelheimer, Kapillare u. Interstitium,
Stuttgart (1955)
- 105) Schütte, E., Wasserstoffwechsel i. Flaschenträger-
Lehnartz, Phys. Chem. II 1,589 ff, 608 ff. Heidelberg (1954)
- 106) Schütte, E., Mineralstoffwechsel, i. Flaschenträger-
Lehnartz, Phys. Chem. II, 1,589 ff, 608 ff. Heidelberg (1954)
- 107) Straub, F. B., Stud. Inst. Med. Chem. Szeged, 2,3 (1942)
- 108) Szent-Györgyi, A., Acta Physiol. Scand 9, Suppl. 25 (1945)
- 109) " " , Chemistry of Muscular Contract. New-York,
Acad. Press. Inc. (1951) 2. Aufl.
- 110) " " , Bull. biol. France Belgique 96,104 (1949)
- 111) " " , Nature of Life, New-York (1948)
- 112) " " , Fortschritt. Kardiол. Suppl. Cardiologia,
Fase. 6, Basel (1956)
- 113) Taugner, R., Taugner, M., Lohmüller, Th. u. Fleckenstein, A.,
Arch. exper. Path. u. Pharmkol. 210,219 (1949)
- 114) Treite, P., Ztbl. f. Gynäk. 49,2719 (1938)
- 115) Verney, E. B., Arch. exper. Path. Pharmak. 205,387 (1948)

- 116) Verzár, F., Theorie d. Muskelkontraktion, Basel (1943)
- 117) " , Schweiz. med. Wschr. 661 (1942)
- 118) Walaas, O., u. Walaas, E., Acta physiol. Scand. 21,1 (1950)
- 119) Weber, H. H., Pflügers Arch. 235,205 (1934)
- 120) Wilkens, Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31,1117 (1934)
- 121) Winkler u. Vetter, Mschr. Geburtsh. 100,1 (1935)
- 122) Winkler, Mschr. Geburtsh. 100,223 (1935)
- 123) Winkler, Mschr. Geburtsh. 101,34 (1936)
- 124) Wöhlisch, E., Naturwiss. 28,305 (1940)

Lebenslauf

Als Sohn eines Kaufmanns wurde ich am 11. Aug. 1920 in Sumer (Bulgarien) geboren. Von 1927 bis 1934 besuchte ich die Volksschule in Ferdinand. 1934 setzte ich meine Ausbildung am Realgymnasium in Berkowitza fort, wo ich im Jahre 1939 das Reifezeugnis erhalten habe. Ich besuchte die Medizinischen Fakultäten der Universitäten Wien und Gießen in den Jahren 1941 bis 1944 und legte in Gießen das Vorphysikum ab. Mitte April 1945 wurde ich von Wien nach Bulgarien repatriert. In Sofia konnte ich anfänglich studieren, machte mein Physikum, wurde aus politischen Gründen 1947 aus der Universität ausgeschlossen.

Mai 1950 kam ich als Flüchtling in die Bundesrepublik und arbeitete bis 1954 als Sanitäter. Im Herbst 1954 ließ ich mich an der Universität Mainz erneut immatrikulieren. Dort bestand ich am 25. 11. 57 mein Staatsexamen.

Vom 1. 12. 1957 bis 30. 6. 1958 war ich Medizinalassistent an der Universitätsfrauenklinik in Mainz. Während dieser Zeit führte ich die Versuche zu meiner Dissertation durch. Vom 15. 8. 58 bis 15. 4. 59 absolvierte ich meine restliche Medizinalassistentenzeit an der Med. Universitätsklinik in Mainz.

Meine volle Approbation als Arzt erhielt ich am 2. 6. 1959. Vom 1. 8. 1959 bis 30. 6. 1960 war ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung

des Kreiskrankenhauses in Jugenheim (Bergstraße)
tätig.

Ab 1. 7. 1960 bin ich Assistenzarzt in der
inneren Abteilung des katholischen Krankenhauses
"Maria Hilf" in Geisenheim (Rh).

Seit 11. 7. 1959 bin ich verheiratet. Mein Wohnsitz
ist Geisenheim (Rh).

Geisenheim (Rh), den 15. Juli 1960

Nikola Kolow

(Nikola Kolow)

